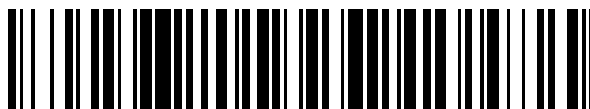


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 453**

51 Int. Cl.:

A01N 43/42	(2006.01) C07D 413/12	(2006.01)
A61K 31/47	(2006.01) C07D 413/14	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01) C07D 417/12	(2006.01)
C07D 217/16	(2006.01) C07D 417/14	(2006.01)
C07D 239/74	(2006.01) C07D 471/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	
C07D 403/12	(2006.01)	
C07D 407/12	(2006.01)	
C07D 409/12	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2010 E 10786788 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2440048**

54 Título: **Derivados de isoquinolina, quinolina y quinazolina como inhibidores de la señalización de Hedgehog**

30 Prioridad:

09.06.2009 US 185412 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.01.2016

73 Titular/es:

**NANTBIOSCIENCE, INC. (100.0%)
9920 Jefferson Boulevard
Culver City, CA 90232, US**

72 Inventor/es:

**TAO, CHUNLIN;
SUN, XIAOWEN;
HAN, HONGNA;
KORONIAK, LUKASZ y
DESAI, NEIL**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 557 453 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de isoquinolina, quinolina y quinazolina como inhibidores de la señalización de Hedgehog

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere en general al uso de derivados de isoquinolina, quinolina y quinazolina para tratar una variedad de trastornos, enfermedades y afecciones patológicas, y más específicamente al uso de derivados de isoquinolina, quinolina y quinazolina para inhibir la vía de señalización de hedgehog y al uso de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas y enfermedades mediadas por angiogénesis.
- 10 **[0002]** El gen hedgehog (*Hg*) se identificó por primera vez durante una búsqueda de mutantes letales embrionarios de *Drosophila melanogaster*, que descubrió que la mutación de *Hh* dio como resultado el patrón del segmento alterado de la larva (Nusslein-Volhard, C.; Wieschaus, E. *Nature* 1980, 287, 795-801). Posteriormente, el gen se identificó en muchos invertebrados y vertebrados, incluyendo seres humanos. Los tres homólogos de mamífero del gen *Hh*, se denominan Sonic hedgehog (*Shh*), Desert hedgehog (*Dhh*), y bibliotecas de " Dnc (Echelard, Y.; Epstein, D. J.; *et al.*, *Cell* 1993, 75, 1417-1430.). El *Hh* se somete a múltiples eventos de procesamiento, incluyendo la escisión autocatalítica del dominio C-terminal combinado con la adición de un resto de colesterol en el sitio de escisión, y una palmitoilación N-terminal, para generar el ligando activo (Lee, J. J.; Ekker, S. C.; *et al.*, *Science* 1994, 266, 1528-1537; Porter, J. " ; Young, K. E.; *et al.*, *Science* 1996, 274, 255-259; Pepinsky, R. B.; Zeng, C.; *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 14037-14045).
- 15 **[0003]** El receptor de la proteína Hh secretada es la proteína transmembrana multipaso Patched (Ptch). De los dos homólogos vertebrados de Ptch (Ptch1 y Ptch2), se comprende mejor el papel de Ptch1. En ausencia del ligando Hh, Ptch inhibe la actividad del efector corriente abajo Smoothened (Smo). La unión de Hh inactiva Ptch, dando como resultado la activación de Smo (Stone, D. M.; Hynes, M.; *et al.*, *Nature* 1996, 384, 129-134). En *Drosophila*, un complejo de proteínas que comprende Fused (Fu), supresor de Fused (SuFu), y Costal-2 (Cos2) media la señalización corriente abajo de Smo y se ayuda de varias quinasas, tales como la proteína quinasa " (PK"), glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3), y caseína quinasa 1 (CK1). " ún no se han identificado los homólogos de mamífero de Fu y Cos2, sugiriendo que los mecanismos de señalización difieren en mamíferos y *Drosophila*. Se han identificado varias quinasas específicas en mamíferos requeridas para la señalización de Shh (Varjosalo, M.; Bjorklund, M.; *et al.*, *Cell* 2008, 133, 537-548; Mao, J.; Maye, P.; *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 35156-35161; Riobo, N. " ; Haines, G. M.; *et al.*, *Cancer Res.* 2006, 66, 839-845). Estas proteínas modulan la función de Gli (Ci en *Drosophila*), el único factor de transcripción identificado hasta la fecha que opera directamente corriente abajo de Hh.
- 25 **[0004]** El primer gen Gli de vertebrado que se descubrió era *Gli1* humano, que se amplificó aproximadamente 50 veces en un glioma maligno (Kinzler, K. W.; Bigner, S. H.; *et al.*, *Science* 1987, 236, 70-73). Los vertebrados tienen tres proteínas Gli (Gli1, Gli2 y Gli3), todas tienen cinco dedos de cinc en tándem altamente conservados, un dominio N-terminal bastante conservado, varios sitios de PK" potenciales, y una serie de pequeñas regiones adicionales conservadas en el extremo C-terminal. " pesar de estas similitudes, las funciones de los subtipos de Gli difieren.
- 30 Tanto Gli2 como Gli3 contienen dominios represor y de activación. Por consiguiente, en ausencia de la señalización Hh corriente arriba, Gli3 de longitud completa y, en menor medida, Gli2 se escinde constitutivamente para generar una forma represora truncada (Dai, P.; " kimaru, H.; *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 8143-8152; Ruiz i " Itaba, DeVelopment 1999, 126, 3205-3216; Shin, S. H.; Kogerman, P.; *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.* " . 1999, 96, 2880-2884). La señalización de Hh inhibe esta escisión, dando como resultado Gli2 y Gli3 de longitud completa, que tienen función activadora. Por el contrario, Gli1, no se somete a la escisión proteolítica y actúa como un activador constitutivo. La transcripción del gen *Gli1* se inicia mediante *Hh* y se controla también por Gli3.27. Los genes diana de la vía *Hh* distintos a Gli1 incluyen Ptch, varias proteínas Wnt y la superfamilia TGF, proteínas de ciclo celular tales como ciclina D, y genes marcadores de células madre tales como N" NOG y SOX2.30,31. Los investigadores están intentando actualmente identificar de forma exhaustiva los genes diana Gli1 (Yoon, J. W.; Kita, Y.; *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 5548-5555; Yoon, J. W.; Gilbertson, R.; Mt. *J. Cancer* 2008, 124, 109-119).
- 40 **[0005]** La vía de señalización de Hh es crucial para el correcto desarrollo embrionario (Ingham, P. W.; McMahon, " . P. *Genes Dev.* 2001, 15, 3059-3087). " simismo es esencial para restringir el crecimiento en el sistema nervioso y otros tejidos y en el mantenimiento de células madre en adultos (Machold, R.; Hayashi, S., *et al.*, *Neuron* 2003, 39, 937-950; Lavine, K. J.; Kovacs, " .; *et al.*, *J. Clin. Invest.* 2008, 118, 2404-2414. Balordi, F.; Fishell, G. *et al.*, *J. Neurosci.* 2007, 27, 14248-14259). La expresión y los papeles de *Hh* en tejidos/órganos vertebrados se han descrito ampliamente en los análisis recientes (Varjosalo, M.; Taipale, J. *Genes DeV.* 2008, 22, 2454-2472).
- 45 **[0006]** Dos de las funciones de Hh en el desarrollo embrionario de vertebrados son cruciales y relativamente bien entendidas: diferenciación del tubo neural y el patrón anteroposterior de la extremidad. El mecanismo predominante de la señalización de Hh en estas funciones es la señalización paracrina, en la que las moléculas Hh actúan de una forma gradiente. Por ejemplo, en las yemas de las extremidades de los vertebrados, la exposición a diferentes concentraciones de Shh modula el patrón de mesénquima interdigital, que influye en el correcto crecimiento de dígitos en un patrón específico (Tabin, C. J.; McMahon, " . P. *Science* 2008, 321, 350-352). En el desarrollo del tubo
- 50 neural, Shh producido por la placa del suelo causa patrón dorsoventral, la especificación de las poblaciones de

células ventrales, y la proliferación celular general en el cerebro. La holoprosencefalia, un trastorno que implica el desarrollo del cerebro anterior y medio facial en el que se pierden los tipos de célula ventral, se provoca en humanos mediante mutaciones que dan lugar a la pérdida de la actividad Shh (Belloni, E.; Muenke, M.; *et al.*, *Nat. Genet.* 1996, 14, 353-356).

5

[0007] Otra característica importante de la señalización de Shh es que los subtipos de Gli tienen funciones únicas y superpuestas. Mientras la expresión ectópica de *Gli1* en el mesencéfalo y en el rombencéfalo de ratones transgénicos da como resultado la expresión de algunos tipos de células ventrales, se desarrollan normalmente ratones homocigotos para una mutación en la región que codifica el dominio del dedo de cinc de *Gli1* (Hynes, M.; Stone, D. M.; *et al.*, *Neuron*, 1997, 19, 15-26; Park, H. L.; Bai, C.; *et al.*, *Development* 2000, 127, 1593-1605). Sin embargo, los ratones de doble mutante *Gli1/Gli2* tienen fenotipos con múltiples defectos graves, incluyendo la pérdida variable de la médula espinal ventral, y pulmones más pequeños; por lo tanto, *Gli2* desempeña un papel más importante en el desarrollo de la médula espinal y pulmones de lo que hace *Gli1*. Por el contrario, los ratones de doble mutante *Gli1/Gli3* no tienen estos fenotipos (Park, H. L.; Bai, C.; *et al.*, *Development* 2000, 127, 1593-1605). Tanto *Gli2* como *Gli3* se han implicado en el desarrollo del esqueleto, teniendo cada subtipo papeles funcionales específicos. Los ratones del mutante *Gli2* exhiben anomalías esqueléticas severas incluyendo paladar hendido, defectos dentales, ausencia de cuerpo vertebral y discos intervertebrales, y extremidades y esternón más cortos (Mo, R.; Freer, " . M.; *et al.*, *DeVelopment* 1997, 124, 113-123). *Gli3* parece ser el principal mediador del efecto Shh en las extremidades, mientras que los ratones de doble mutante *Gli1/Gli2* tenían un número y un patrón digital normal, los ratones del mutante *Gli3* mostraron polidactilia (Hui, C. C.; Joyner, " . L. *Nat. Genet.* 1993, 3, 241-246).

[0008] Los análisis genéticos de los mutantes *Gli* revelaron que el requisito para el desarrollo de los subtipos Gli es bastante divergente incluso entre los vertebrados. En el pez cebra, las mutaciones en *detour* (*dtr*) (que codifican la pérdida de función de los alelos de *Gli1*) y las mutaciones en *you-too* (*yot*) (que codifican *Gli2* truncado C-terminalmente) tienen defectos en la formación del eje corporal y la expresión de genes diana *Hh* en el cerebro (Karlstrom, R. O.; Tyurina, O. V.; *et al.*, *DeVelopment* 2003, 130, 1549-1564), que sugieren requisitos divergentes para *Gli1* y *Gli2* en el ratón y el pez cebra.

[0009] En adultos, la vía *Hh* es esencial para la restricción del desarrollo en el sistema nervioso y otros tejidos y en el mantenimiento de las células madre. Zhang y Kalderon han demostrado que *Hh* actúa específicamente en las células madre en los ovarios de *Drosophila* y que estas células no pueden proliferar en ausencia de *Hh* (Zhang, Y.; Kalderon, D. *Nature* 2001, 410, 599-604). Otros estudios mostraron que la señalización de *Hh* en el telencéfalo postnatal favorece la proliferación y mantiene las poblaciones de progenitores neurales, sugiriendo que la señalización Shh en el telencéfalo del mamífero puede participar en el mantenimiento de un nicho de células madre neurales. El papel de *Hh* en la proliferación de las células progenitoras neurales adultas se confirmó mediante un estudio en el que Shh se sobreexpresa y la proliferación se inhibe utilizando un antagonista de Smo (Lai, K.; Kaspar, B. K.; *et al.*, *Nat. Neurosci.* 2003,6, 21-27).

[0010] Los genes *Hh* tienen la capacidad para inducir la proliferación tisular. Esta función es importante en la embriogénesis y el mantenimiento tisular, pero la activación inapropiada de la vía puede dar como resultado la tumorigénesis (Hunter, T. *Cell* 1997, 88, 333-346). Se estima que los tumores en aproximadamente el 25 % de todas las muertes por cáncer se implican en la activación aberrante de la vía *Hh*. La tumorigénesis o crecimiento tumoral puede dar como resultado una sobreexpresión anormal del ligando *Hh* o desregulación de la expresión o función de los componentes corriente abajo, por ejemplo, mediante la pérdida de *Ptch*, la activación de las mutaciones de Smo (Xie, J.; Murone, M.; *et al.*, *Nature* 1998,391, 90-92), la pérdida de *SuFu*, la amplificación o translocación cromosómica de la amplificación génica de *Gli1* o *Gli2* o la estabilización de la proteína *Gli2* (Bhatia, N.; Thiagarajan, S.; *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 19320-19326).

[0011] El primer gen de la vía *Hh* descubierto para amplificarse en cánceres fue *Gli1*, se expresó a elevados niveles en el glioblastoma humano y líneas celulares derivadas. Posteriormente, se descubrió que *Gli1* se expresa consistentemente en una variedad de tumores gliales, y se mostró la sobreexpresión de *Gli1* para inducir la hiperproliferación del sistema nervioso central (Dahmane, N.; Sánchez, P.; *et al.*, *Development* 2001, 128, 5201-5212). Se ha observado también la sobreexpresión de *Gli1* en un panel de tumores cerebrales que oscilan entre bajo grado y alto grado en un estudio que identificó la expresión de *Gli1* como el único marcador fiable de la actividad de la vía *Hh* (Clement, V.; Sánchez, P.; *Curr. Biol.* 2007,17, 165-172). " demás, la proliferación celular en los cultivos primarios de muchos de estos tumores se inhibió mediante " RN de interferencia pequeña de *Gli1*. La expresión de *Gli1* se correlacionó con el grado del tumor en gliomagénesis inducida por PDGF en ratones. Los componentes de señalización de *Hh* diferentes a *Gli1* también contribuyen en la tumorigénesis en subconjuntos específicos de glioblastomas. En tumores inducidos por PDGF, el nivel de expresión de *Shh* se correlacionó con el grado del tumor. Sin embargo, otros estudios descubrieron solo un subconjunto de gliomas para contener altos niveles de *Shh*.

[0012] Otro cáncer con defectos en la regulación de la vía *Hh* es el carcinoma de células basales (BCC). El *Ptch* humano se identificó en primer lugar en virtud de su mutación en pacientes con síndrome de Gorlin (GS), una enfermedad genética que da lugar a BCC esporádicas (Johnson, R. L.; Rothman, " . L.; *et al.*, *Science* 1996, 272, 1668-1671). Las mutaciones de *Ptch* identificadas en BCC incluyen delecciones que producen proteínas truncadas y

mutaciones de inserción o sin sentido acompañadas por la pérdida de la heterocigosidad (LOH) o mutaciones en el otro alelo. Estas mutaciones inhiben la capacidad de *Ptch* para suprimir Smo, dando como resultado la señalización de Hh constitutiva. Mientras que las anomalías de *Ptch1* se detectan en la mayoría de los pacientes con BCC, es evidente ahora que el subconjunto de BCC se impulsa por una mutación en Smo que disminuye su sensibilidad a la inhibición por *Ptch*. "demás, la sobreexpresión de la proteína Gli1 causa tumores tipo BCC en ratones, estableciendo la importancia de la transcripción de Gli1 en tumorigénesis en BCC (Nilsson, M.; Undén, " . B.; *et al*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*" . 2000, 97, 3438-3443). El nivel del transcrito de *Gli1* puede utilizarse para discriminar BCC de otros tumores cutáneos (Hatta, N.; Hirano, T.; *et al.*, *J. Cutaneous Pathol.* 2005, 32, 131-136). Sin embargo, aún no se ha demostrado el bloqueo de la transcripción basado en *Gli* para detener el crecimiento de BCC.

[0013] El meduloblastoma, el tumor cerebral pediátrico maligno más común, se relaciona con mutaciones en *Ptch* y Smo y mutaciones en otros genes de la vía Hh tales como *SuFu* y *Gli* (Pomeroy, S. L.; Tamayo, P.; *et al.*, *Nature* 2002, 415, 436-442). La inactivación del locus *Ptch* mediante la delección y la mutación se ha descubierto en aproximadamente el 10 % de los meduloblastomas esporádicos. La implicación de la vía Shh en estos tumores se confirmó además mediante estudios en los que el tratamiento de meduloblastomas murinos con inhibidores de Smo inhibió la proliferación celular y redujo el crecimiento del tumor en ratones (Berman, D M.; Karhadkar, S. S.; *et al.*, *Science* 2002, 297, 1559-1561; Sánchez, P.; Ruiz i " Itaba, *Mech. DeV.* 2005, 122, 223-230; Romer, J. T.; Kimura, H. *et al.*, *Cancer Cell* 2004, 6, 229-240). Taylor *et al.* identificaron *SuFu* como un gen supresor de tumores cuya mutación predispone a los individuos a meduloblastoma. Los inventores descubrieron que un subconjunto de niños con meduloblastoma lleva la línea germinal y mutaciones somáticas en *SuFu*, acompañado por la pérdida de la heterocigosidad del alelo de tipo salvaje. Varias de estas mutaciones codificaron las proteínas *SuFu* truncadas que son incapaces de exportar la proteína Gli de los núcleos. " demás, se ha relacionado también el REN supresor del tumor con meduloblastoma en el que se observan con frecuencia la delección alélica y la expresión reducida de REN. Se sugiere que inhibe el crecimiento del meduloblastoma regulando negativamente la vía Hh (C.; Zazzeroni, F.; Gallo, R.; *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*" .2004, 101, 10833-10838; " rgenti, B.; Gallo, R.; *et al.*, *J. Neurosci.* 2005, 25, 8338-8346).

[0014] Se ha demostrado también que Hh es un mediador temprano y tardío de la tumorigénesis en el cáncer pancreático. *Shh* no se detectó en los páncreas humanos adultos normales pero se expresó de forma aberrante en el 70 % de los especímenes con adenocarcinoma de páncreas (Thayer, S. P.; di Magliano, M. P.; *et al.*, *Nature* 2003, 425, 851-856). La participación de la señalización de Shh se ha indicado en múltiples etapas de la carcinogénesis pancreática y se acompaña de múltiples factores oncogénicos, incluyendo K-Ras, uno de los genes mutados más frecuentemente en el cáncer de páncreas (Morton, J. P.; Mongeau, M. E.; *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*" . 2007, 104, 5103-5108; Ji, Z.; Mei, F. C.; *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2007, 282, 14048-14055). La señalización de Hh activada se detectó en las líneas celulares establecidas de adenocarcinomas de páncreas primarios y metastásicos, y el inhibidor de Smo de la apoptosis inducida por ciclopamina en un subconjunto de las líneas celulares de cáncer de páncreas tanto en cultivos como en ratones (Sheng, T.; Li, C.; *et al.*, *Mol. Cancer.* 2004, 3, 29).

[0015] Numerosos estudios indican que la señalización de Hh se implica en el cáncer de próstata. Sánchez y otros informan sobre la expresión de los componentes de la vía Shh-Gli en un humano adulto con cáncer de próstata. El tratamiento de los cultivos del tumor de próstata primario y líneas celulares de cáncer de próstata metastásico con inhibidores de Smo bloqueó la vía y la proliferación. El aumento de la expresión de *Shh* en las células de cáncer de próstata sobreexpone la expresión de Gill y acelera dramáticamente el crecimiento de xenoinjertos (Fan, L.; Pepicelli, C. V.; *et al.*, *Endocrinology* 2004, 145, 3961-3970). La elevada actividad de Shh distinguió el cáncer metastásico del cáncer de próstata localizado, y la manipulación de esta vía moduló la invasividad y la metástasis de estos tumores (Karhadkar, S. S.; Bova, G. S.; *et al.*, *Nature* 2004, 431, 707-712).

[0016] Se ha implicado también la señalización de Hh en otros tipos de cáncer, tales como, pulmón, colorrectal, vejiga, endometrio, ovario, carcinomas esofágicos y rhabdoides (Chi, S.; Huang, S.; *et al.*, *Cancer Lett.* 2006, 244, 53-60; Watkins, D. N.; Berman, D. M.; *et al.*, *Nature* 2003, 422, 313-317; Qualtrough, D.; Buda, " .; *et al.*, *Mt. J. Cancer* 2004, 110, 831-837; McGarvey, T. W.; Maruta, Y.; *Oncogene* 1998, 17, 1167-1172; Feng, Y. Z.; Shiozawa, T.; *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 2007, 13, 1389-1398; Bhattacharya, R.; Kwon, J.; *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 2008, 14, 7659-7666; Mori, Y.; Okumura, T.; *et al.*, *Oncology* 2006, 70, 378-389; Tostar, U.; Malm, C. J.; *et al.*, *J. Pathol.* 2006, 208, 17-25; Hahn, H.; Wojnowski, L.; *et al.*, *Nat. Med.* 1998, 4, 619-622). El papel de la vía de señalización de Hh-Gli en cáncer y su potencial como diana terapéutica se han analizado con más detalle en artículos recientes.

[0017] La activación aberrante de la señalización de Hh-Gli en varios tipos de cáncer se ha convertido en un objetivo atractivo para el descubrimiento de fármacos contra el cáncer. Se han investigado diversos inhibidores de la señalización de hedgehog como ciclopamina, un alcaloide natural que había mostrado detener el ciclo celular en el ciclo celular detenido en G₀-G₁ e inducir apoptosis en SCLC. Se cree que la ciclopamina inhibe Smo uniéndose a su haz heptahelicoidal. En este momento, la ciclopamina se encuentra en estudios preclínicos y clínicos como un agente anticancerígeno (Kolterud, " .; Toftgård, R. *Drug Discovery Today: Ther. Strategies* 2007, 4, 229-235). Se ha informado actualmente sobre una serie de inhibidores de Smo y pueden clasificarse como análogos de ciclopamina o antagonistas de Smo sintéticos. Varias compañías farmacéuticas han identificado nuevos inhibidores Smo con propiedades similares a los fármacos mediante la optimización de prototipos de exploración de alto rendimiento.

[0018] Una de estas moléculas pequeñas, GDC-0449, desarrollada por Curis y Genentech, se encuentra actualmente en ensayos clínicos en fase I/II para BCC y tumores epiteliales sólidos avanzados (Gunzner, J.; Sutherlin, D.; *et al.*, documento WO2006028958, 16 de marzo de 2006).

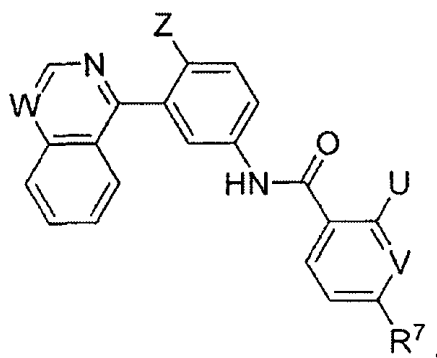
5 **[0019]** El documento WO-" -2006078283 desvela inhibidores de la señalización de hedgehog que son útiles como agentes terapéuticos para tratar cánceres en los que los compuestos son derivados de quinoxalina.

[0020] El documento WO-" -2006050506 desvela métodos y reactivos para inhibir estados del crecimiento aberrante dando lugar a la ganancia de función de hedgehog, la pérdida de función de ptc o la ganancia de función en smoothened que comprende poner en contacto la célula con un antagonista de hedgehog (es decir, un derivado de bencimidazol) en una cantidad suficiente para el estado del crecimiento aberrante, por ejemplo, para agonizar una vía normal de ptc o antagonizar la actividad de smoothened o hedgehog.

10 **[0021]** El documento WO-" -2006028958 desvela inhibidores de piridilo de la señalización de hedgehog que son útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de cánceres.

[0022] " pesar de estos compuestos, existe todavía una necesidad de potentes inhibidores de la vía de señalización de hedgehog.

20 **[0023]** La presente invención proporciona un compuesto como se muestra en la Fórmula (B):



(B)

o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

25 R₃, R₄, y R₅ se seleccionan independientemente cada uno entre H y alquilo C₁-C₆;

R₇ se selecciona entre heterocicloalquilo, haloalquilo, NR₃C(O)R₄, NR₃C(O)NR₄R₅,

NR₃C(O)[C(R₃)(R₄)]_nO[C(O)]_pR₄, (CH₂)_nSO₂R₃, NR₃SO₂R₄, NR₃C(O)-Q-R₄, y N(OR₃)C(O)R₄;

30 n es 1-2;

p es 0 ó 1;

35 Q es heterociclilo;

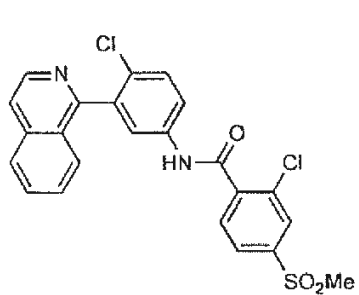
U se selecciona entre H, halo, alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR₄R₅, -OR₄, y ciano;

V se selecciona entre CH y N;

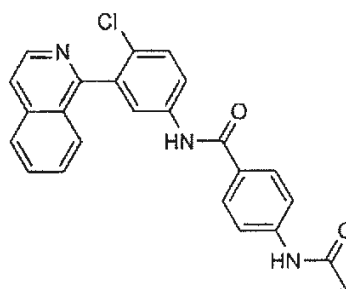
40 W es CH;

Z se selecciona entre H, halo, y alquilo C₁-C₆.

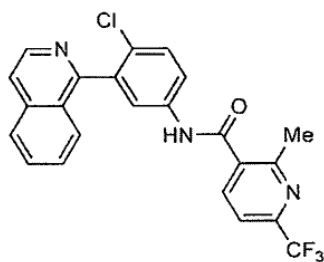
45 **[0024]** En una realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto como se muestra en las Fórmulas (i) a (iii) y (v) a (xiv):



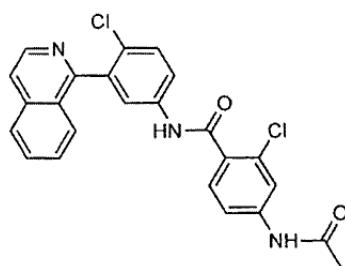
(i)



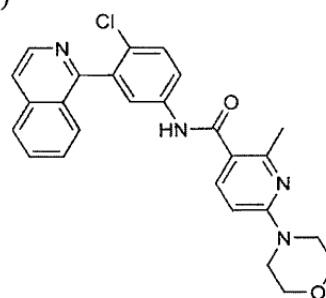
(ii)



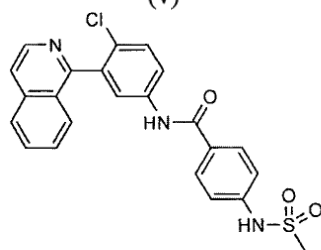
(iii)



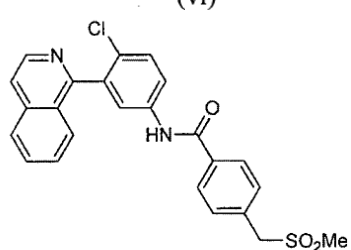
(v)



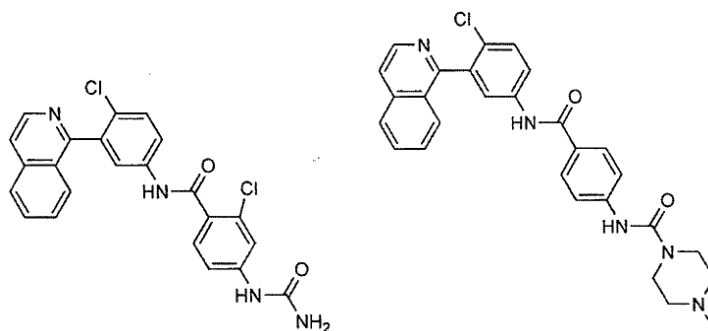
(vi)



(vii)

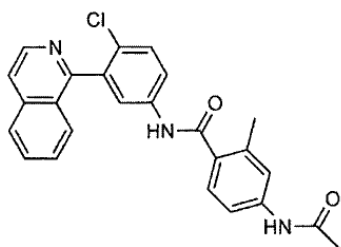


(viii)

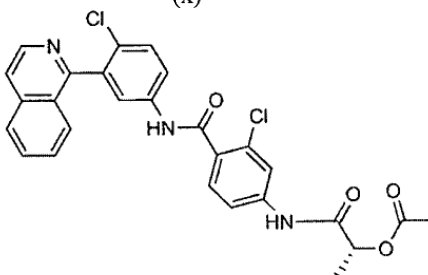


(ix)

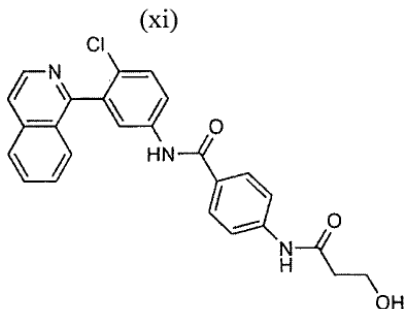
(x)



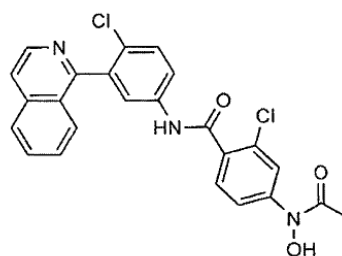
(xi)



(xii)



(xiii)

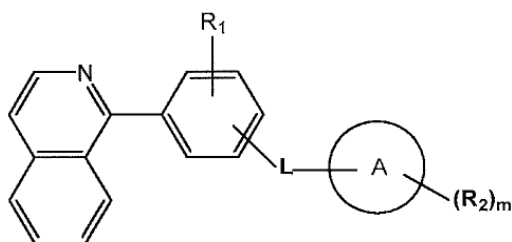


(xiv)

5 **[0025]** En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas cristalinas, sales y sus diastereómeros individuales, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 **[0026]** En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de un animal que padece de uno o más tumores de los senos paranasales, nasofaringe, cavidad oral, orofaringe, laringe, glándulas salivares, piel, hígado, vesícula biliar y árbol biliar, esófago, estómago, intestino, páncreas, riñón, vejiga, cuello uterino, ovario, pulmón, mama, próstata, cerebro, tejido conectivo, leucemia, linfomas o melanoma.

15 **[0027]** En una realización particular, los compuestos de la invención tienen la fórmula general Ia:



(Ia)

o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

R_1 representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, cicloalquilo o un heterociclo;

L es oxígeno, NR_3 , NR_3CO , NR_3SO , NR_3SO_2 , SO_2NR_3 , NR_3CONH , NR_3CSNH , $CONR_3$, $CSNR_3$, NR_3CHR_4 , NR_3PO o $NR_3PO(OH)$;

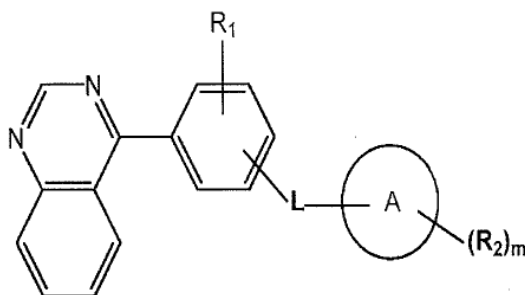
El anillo " es arilo, heterociclo, heteroarilo;

R_2 representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo o sulfonamida;

o R_2 es arilo, heterociclo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, acilo, alquilo, alcanoilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo y sulfonamida;

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; y m es 0-4.

[0028] En una realización particular, los compuestos de la invención tienen la fórmula general Ib:



[0029] Las siguientes definiciones se refieren a los diversos términos utilizados previamente y a lo largo de la divulgación.

[0030] Los compuestos se describen generalmente en el presente documento utilizando la nomenclatura convencional. Para compuestos que tienen centros asimétricos, ha de entenderse que (a menos que se especifique lo contrario) se abarcan todos los isómeros ópticos y sus mezclas. "demás, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono pueden ocurrir en formas Z- y E-, incluyéndose todas las formas isoméricas de los compuestos en la presente invención a menos que se especifique lo contrario. Cuando un compuesto existe en diversas formas tautómeras, un compuesto enumerado no se limita a cualquier tautómero específico, sino más bien se pretende que abarque todas las formas tautómeras. Ciertos compuestos se describen en este documento utilizando una fórmula general que incluye variables (por ejemplo, X, "r."). " menos que se especifique lo contrario, cada variable en tal fórmula se define independientemente de cualquier otra variable, y cualquier variable que aparece más de una vez en una fórmula se define independientemente en cada ocurrencia.

[0031] El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. El término "alquilo" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical obtenido a partir de un alcano monovalente (hidrocarburo) que contiene de 1 a 12 átomos de carbono a menos que se especifique lo contrario. Un grupo alquilo sustituido con otro grupo alquilo también se refiere como un "grupo alquilo ramificado". Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, y dodecilo. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: alquilo, arilo, halo (tal como F, Cl, Br, I), haloalquilo (tales como CCl_3 o CF_3), alcoxi, alquiltio, hidroxi, carboxi ($-COOH$), alquilo oxycarbonilo ($-C(O)R$), alquilcarbonilo ($-OCOR$), amino ($-NH_2$), carbamoilo ($NHCOOR$ - o $-OCONHR$ -), urea ($-NHCONHR$ -) o tiol ($-SH$).

[0032] El término "cicloalquilo" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a anillos de hidrocarburo totalmente saturados y parcialmente insaturados de 3 a 9, preferentemente de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

[0033] El término "alquenilo" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical de hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace de carbono a carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-

hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo.

[0034] El término "alquinilo" se refiere a grupos alquino de cadena lineal o ramificada, que tienen uno o más enlaces carbono-carbono insaturados, al menos uno de los cuales es un enlace triple. Los grupos alquinilo incluyen grupos alquinilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₄, que tienen de 2 a 8, 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Ilustrativo del grupo alquinilo se incluye etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, y hexenilo. Los sustituyentes ejemplares para los grupos alquinilo incluyen los enumerados previamente para grupos alquilo tales como amino, alquilamino, etc. Los números en subíndice después del símbolo "C" definen el número de átomos de carbono que puede contener un grupo particular.

[0035] El término "alcoxi", solo o como parte de otro grupo, indica un grupo alquilo como se ha descrito previamente unido a través de un enlace de oxígeno (-O-). Los grupos alcoxi preferentes tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, n-hexiloxi, ciclohexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi y 2-etilhexiloxi.

[0036] El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito previamente unido a través de un puente de azufre. Los grupos alcoxi y alquiltio preferentes son aquellos en los que un grupo alquilo se une a través del puente heteroátomo. Los grupos alquiltio preferentes tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltiol, n-butiltiol, y similares.

[0037] El término "oxo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo ceto (C=O). Un grupo oxo que es un sustituyente de un átomo de carbono no aromático da lugar a una conversión de CH₂- a -C(=O)-.

[0038] El término "alcanoilo" se refiere a grupos de fórmula: -C(O)R, en la que el grupo R es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo.

[0039] El término "alcoxycarbonilo" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, indica un grupo alcoxi unido a través de un grupo carbonilo. Un radical alcoxycarbonilo se representa mediante la fórmula: -C(O)OR, en la que el grupo R es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo.

[0040] El término "arilo" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo fenilo, y fenilo sustituido, así como grupos que se fusionan, por ejemplo, naftilo, y fenantrenilo. Por tanto, un grupo arilo contiene al menos un anillo que tiene al menos 6 átomos, de los que hasta cinco de estos anillos presentes contienen hasta 20 átomos, con dobles enlaces alternantes (resonantes) entre átomos de carbono adyacentes o heteroátomos adecuados.

[0041] El término "amino" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a -NH₂.

[0042] El término "heteroátomo" se refiere a cualquier átomo distinto de carbono, por ejemplo, N, O, o S.

[0043] El término "heteroarilo" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 ó 10 miembros, y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros aromáticos que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono.

[0044] Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados, o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo aromático completo aunque el otro anillo o anillos fusionados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo heteroarilo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquinilo, arilo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, tioalquilo, -CO₂H, -C(=O)H, -CO₂-alquilo, -C(=O)alquilo, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi, feniltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, -NR'R'', -C(=O)NR'R'', -CO₂NR'R'', -C(=O)NR'R'', -NRCO₂R'', -NR₁C(=O)R'', -SO₂NR'R'', y -NR'SO₂R'', en el que cada uno de R' y R'' se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, y cicloalquilo, o R' y R'' forman entre sí un anillo heterociclo o heteroarilo.

[0045] Preferentemente los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, diazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, S isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

[0046] Preferentemente los grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo,

benzoxaxolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, dihidroisoindolilo, y tetrahidroquinolinilo.

- 5 **[0047]** Preferentemente los grupos heteroarilo tricíclicos incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, y xantenilo.

[0048] El término "heterociclo" o "heterocicloalquilo" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo cicloalquilo (no aromático) en el que uno de los átomos de carbono en el anillo se sustituye con un heteroátomo seleccionado entre O, S o N. El "heterociclo" tiene de 1 a 3 anillos fusionados, espiro o pendientes, al menos uno de los cuales es un anillo heterocíclico (es decir, uno o más átomos del anillo es un heteroátomo, con los átomos en el anillo restantes que son carbono). Un grupo heterocíclico puede unirse generalmente a través de cualquier anillo o átomo sustituyente, siempre que se produzca resultados de compuesto estable. Los grupos heterocíclicos unidos a N se unen a través de un componente de átomo de nitrógeno.

15 **[0049]** Típicamente, un anillo heterocíclico comprende 1-4 heteroátomos; en ciertas realizaciones cada anillo heterocíclico tiene 1 ó 2 heteroátomos por anillo. Cada anillo heterocíclico contiene generalmente de 3 a 8 miembros en el anillo (se enumeran en ciertas realizaciones anillos que tienen 7 miembros en el anillo), y heterociclos que comprenden anillos fusionados, pendientes o espiro que contienen típicamente de 9 a 14 miembros en el anillo que
20 consiste en átomos de carbono y contiene uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre.

[0050] Los ejemplos de grupos "heterociclo" o "heterocicloalquilo" incluyen piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, imidazolidina y tiazolida.

25 **[0051]** El término "carbamoilo" en el presente documento se refiere a aminocarbonilo que contiene un sustituyente representado por la fórmula $C(O)N(R)_2$ en la que R es H, hidroxilo, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo o alcoxi sustituido en carbociclo, o alquilo o alcoxi sustituido en heterociclo en el que el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclos son como se definen en el presente documento. Los grupos carbamoilo incluyen alquilaminocarbonilo (por ejemplo, etilaminocarbonilo, Et-NH-CO-), arilaminocarbonilo (por ejemplo, fenilaminocarbonilo), aralquilaminocarbonilo (por ejemplo benzoilaminocarbonilo), heterocicloaminocarbonilo (por ejemplo, piperizinilaminocarbonilo), y en particular un heteroarilaminocarbonilo (por ejemplo piridilaminocarbonilo).

[0052] El término "sulfamoilo" en el presente documento se refiere a $-SO_2-N(R)_2$ en el que cada R es independientemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Los grupos sulfamoilo particulares son alquilsulfamoilo, por ejemplo metilsulfamoilo ($-SO_2-NHMe$); arilsulfamoilo, por ejemplo fenilsulfamoilo; aralquilsulfamoilo, por ejemplo bencilsulfamoilo.

[0053] El término "sulfinilo" se refiere en el presente documento a $-SOR$ en el que R es alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Los grupos sulfinilo particulares son alquilsulfinilo (es decir, $-SO$ -alquil), por ejemplo metilsulfinilo; arilsulfinilo (es decir, $-SO$ -arilo), por ejemplo fenilsulfinilo; aralquilsulfinilo, por ejemplo bencilsulfinilo.

[0054] El término "sulfoamida" en el presente documento se refiere a $-NR-SO_2-R$ en el que cada R es independientemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo), un carbociclo o un heterociclo. Los grupos sulfonamida particulares son alquilsulfonamida (por ejemplo, $-NH-SO_2$ -alquilo), por ejemplo metilsulfonamida; arilsulfonamida (por ejemplo $-NH-SO_2$ -arilo), por ejemplo fenilsulfonamida; aralquilsulfonamida, por ejemplo bencilsulfonamida.

50 **[0055]** El término "sulfonilo" en el presente documento se refiere al grupo $-SO_2-R$ en el que R es alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Los grupos sulfonilo particulares son alquilsulfonilo (por ejemplo $-SO_2$ -alquilo), por ejemplo metilsulfonilo; arilsulfonilo, por ejemplo fenilsulfonilo; aralquilsulfonilo, por ejemplo bencilsulfonilo.

55 **[0056]** Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión de un sustituyente. Por ejemplo, $-CONH_2$ se une a través del átomo de carbono.

[0057] El término "sustituyente", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un resto molecular que se une covalentemente a un átomo dentro de una molécula de interés. Por ejemplo, un "sustituyente de anillo" puede ser un resto tal como un halógeno, grupo alquilo, grupo haloalquilo u otro grupo discutido en el presente documento que se une covalentemente a un átomo (preferentemente un átomo de carbono o nitrógeno) que es un miembro del anillo.

[0058] El término "opcionalmente sustituido", se refiere a que el arilo o heterociclico u otro grupo puede sustituirse en una o más posiciones sustituibles con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi,

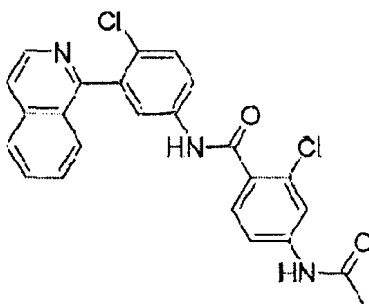
nitro, monoalquilamino (preferentemente con uno a seis carbonos), dialquilamino (preferentemente con uno a seis carbonos), ciano, halo, haloalquilo (preferentemente trifluorometilo), alcanilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, amido alquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo y arilo (preferentemente fenilo), estando dicho arilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo y grupos alcoxi. La sustitución opcional se indica también mediante la frase "sustituido con 0 a X sustituyentes," en la que X es el número máximo de posibles sustituyentes. Ciertos grupos opcionalmente sustituidos se sustituyen con 0 a 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente.

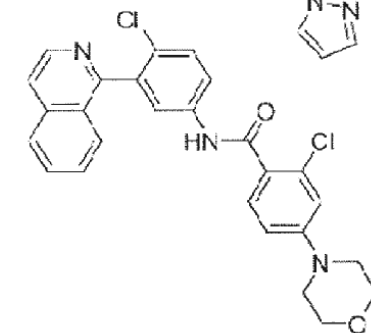
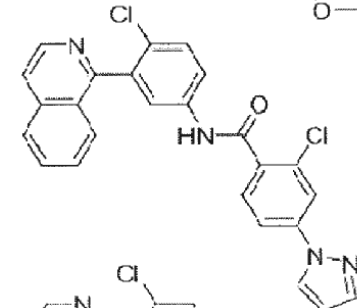
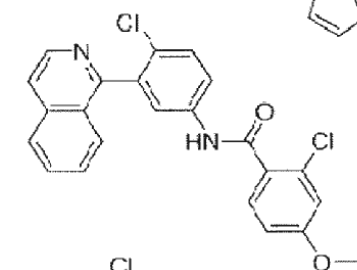
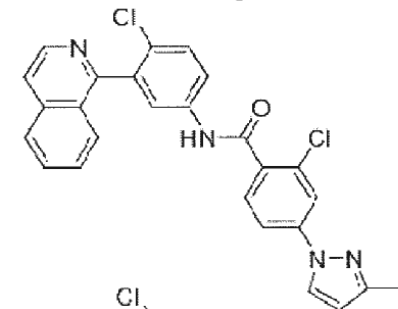
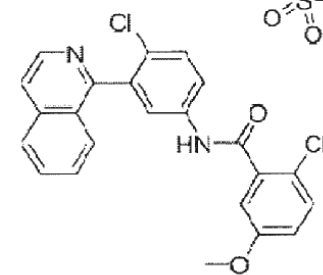
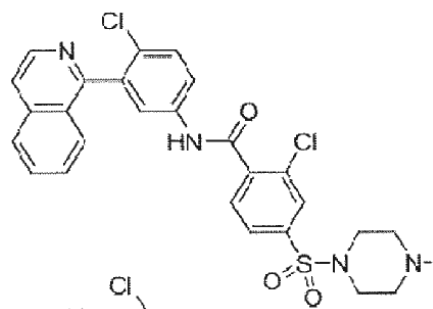
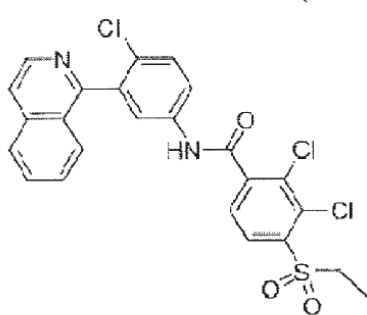
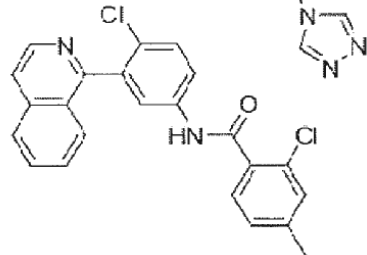
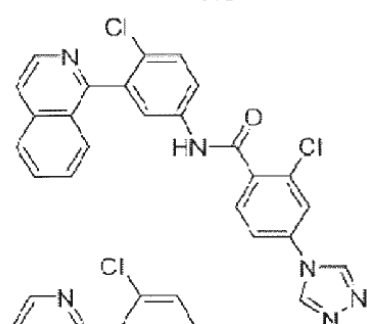
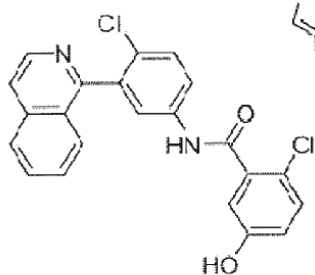
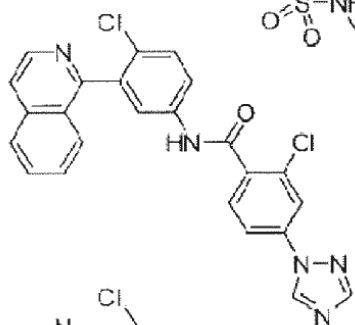
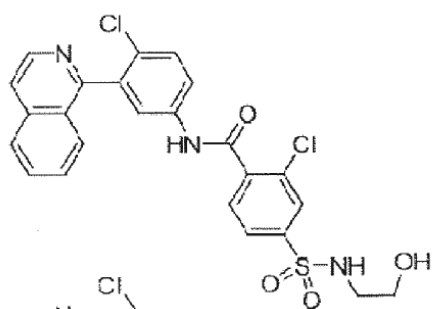
[0059] El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto enumerado en el presente documento es un ácido o sal de base que es adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin excesiva toxicidad o carcinogenicidad, y preferentemente sin irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación. Tales sales incluyen sales de ácidos minerales y orgánicos de residuos básicos tales como aminas, así como sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticas específicas incluyen sales de ácidos tales como clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, málico, glicólico, fumárico, sulfúrico, sulfámico, sulfanílico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, bencenosulfónico, etanodisulfónico, 2-hidroxietilsulfónico, nítrico, benzoico, 2-acetoxibenzoico, cítrico, tartárico, láctico, esteárico, salicílico, glutámico, ascórbico, pamoico, succínico, fumárico, maleico, propiónico, hidroximaleico, yodhídrico, fenilacético, alcanico tal como acético, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ en el que n es 0-4, y similares. De manera similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Los expertos en la materia reconocerán además sales farmacéuticamente aceptables para los compuestos proporcionados en el presente documento. En general, una sal de ácido o base farmacéuticamente aceptable puede sintetizarse a partir de un compuesto original que contiene un resto básico o ácido por cualquier método químico convencional. En resumen, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefiere el uso de medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Será evidente que cada compuesto de fórmula B puede, pero no necesita, formularse como un hidrato, solvato o complejo no covalente." demás, las diversas formas cristalinas y polimorfas están dentro del alcance de la presente invención.

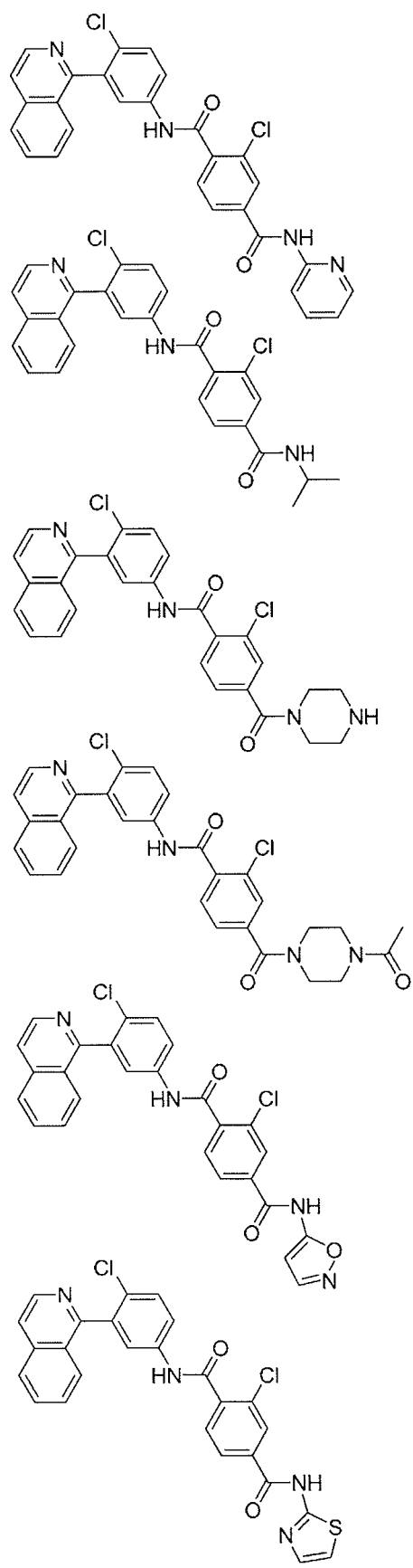
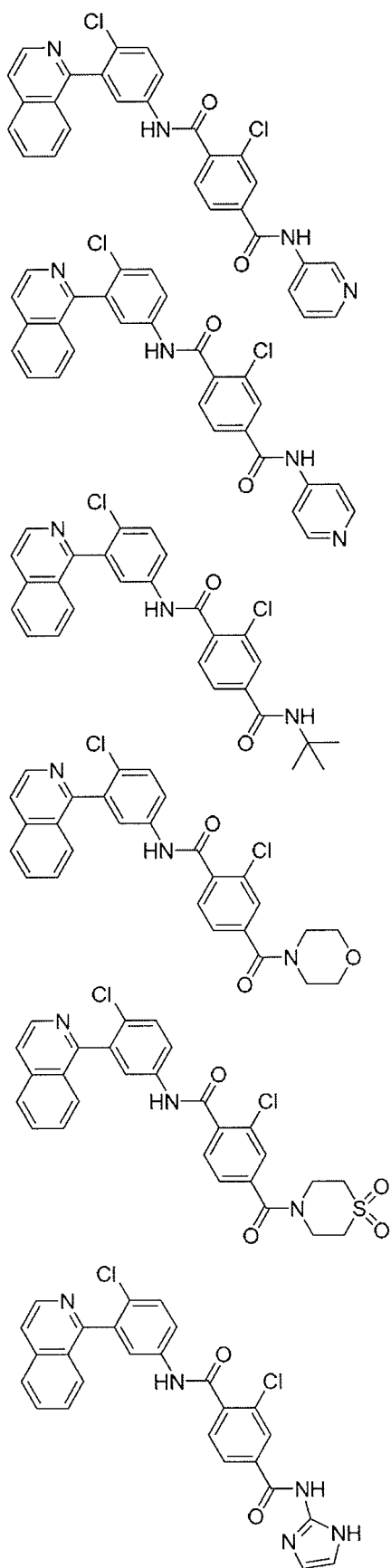
[0060] Los grupos que están "opcionalmente sustituidos" no se sustituyen o se sustituyen con hidrógeno en una o más posiciones disponibles. Tales sustituyentes opcionales incluyen, por ejemplo, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiléter $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcanona $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_2\text{-C}_6$, amino, mono- o di-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, mono- o di-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)aminocarbonilo, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, y/o mono o di (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)sulfonamido, así como grupos carbocíclicos y heterocíclicos.

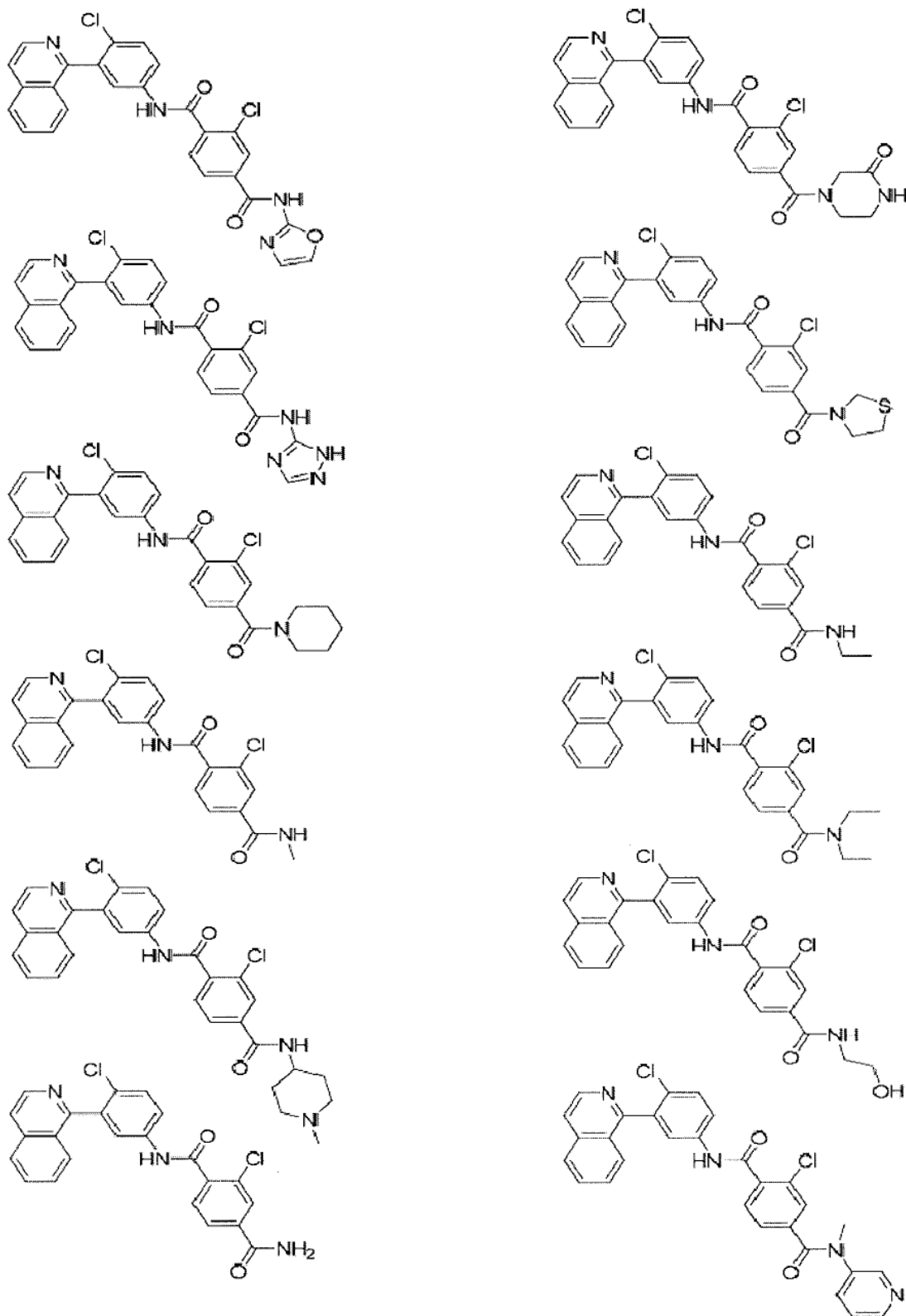
[0061] La sustitución opcional también se indica mediante la frase "sustituido con 0 a X sustituyentes," en la que X es el número máximo de posibles sustituyentes. Ciertos grupos opcionalmente sustituidos se sustituyen con 0 a 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente.

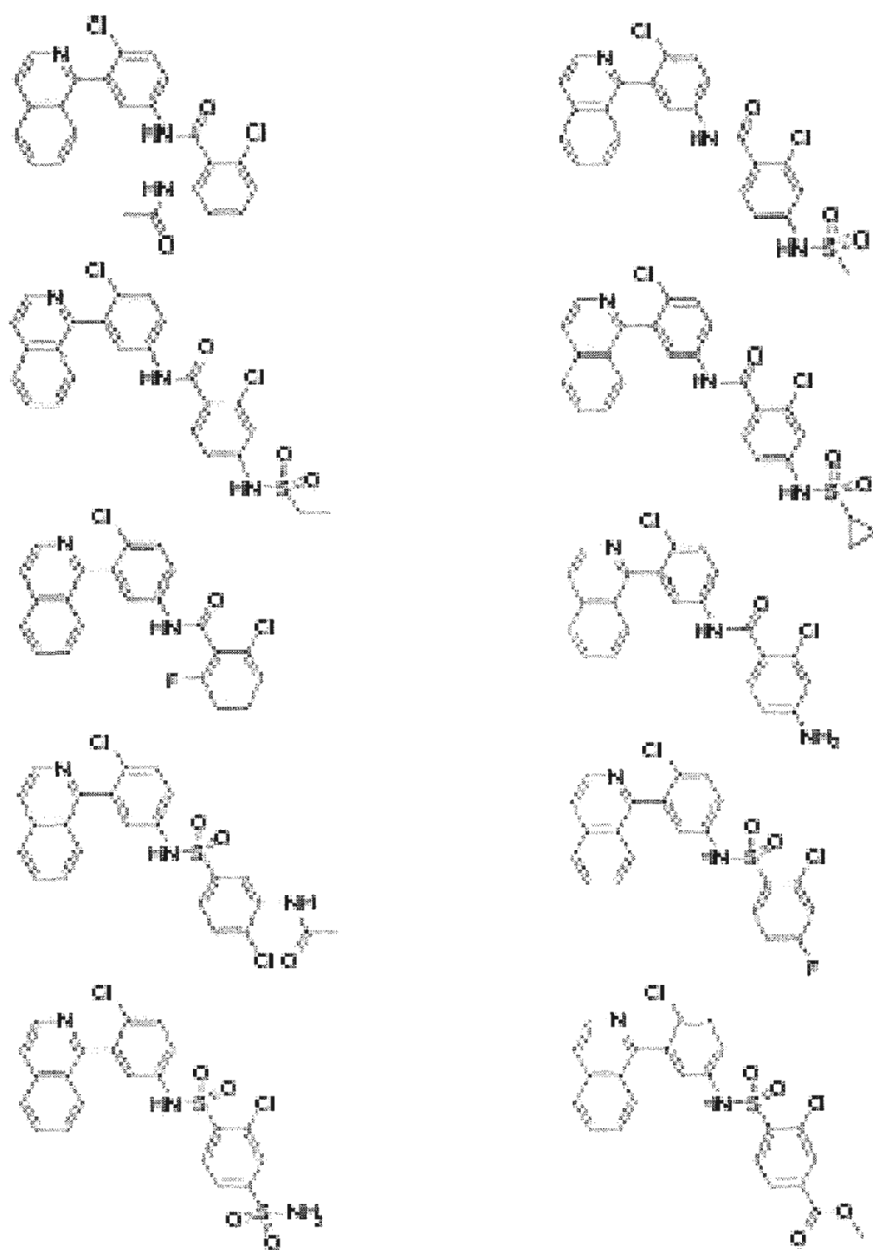
[0062] Los ejemplos de los compuestos específicos de la presente invención son los compuestos definidos de la siguiente manera:

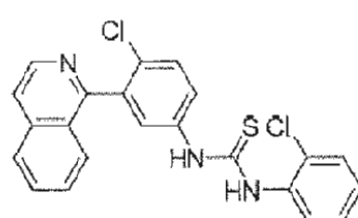
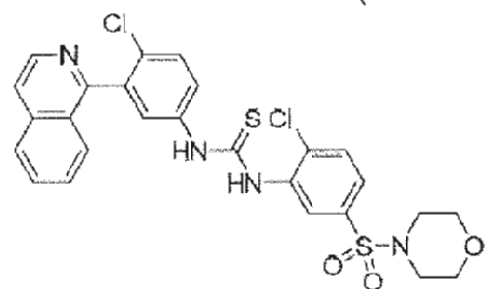
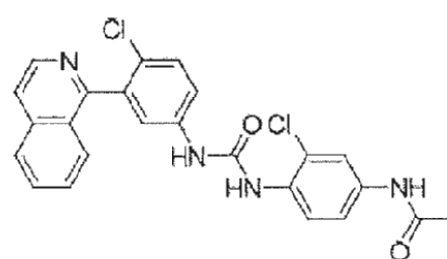
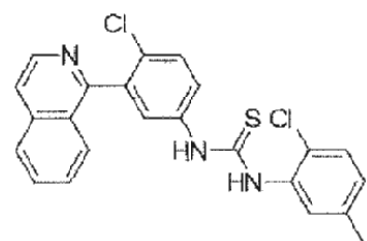
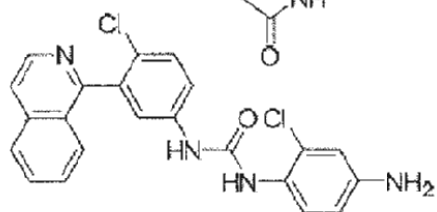
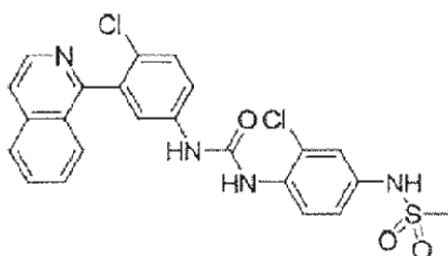
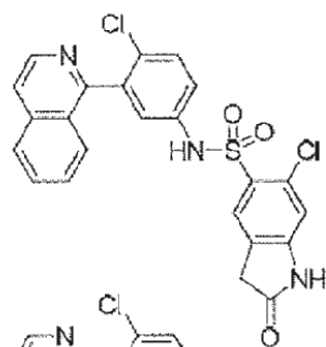
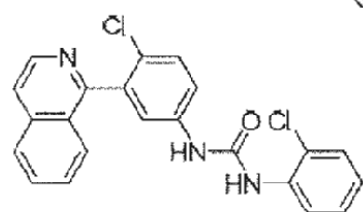
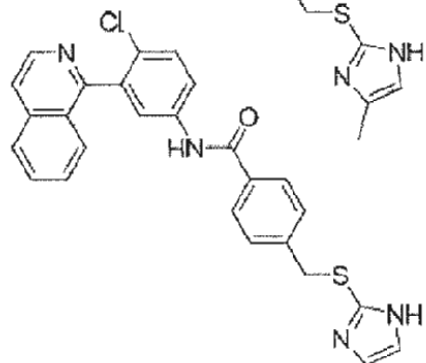
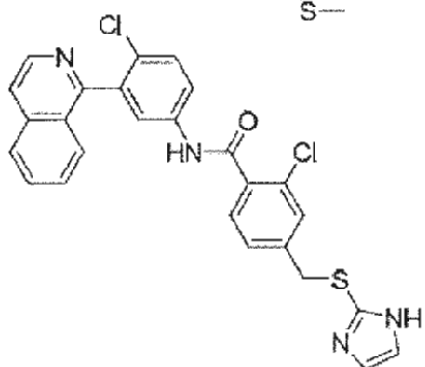
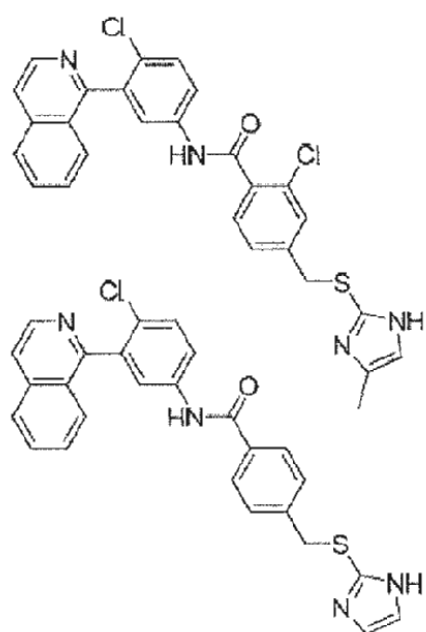
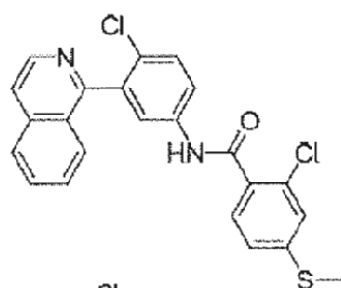


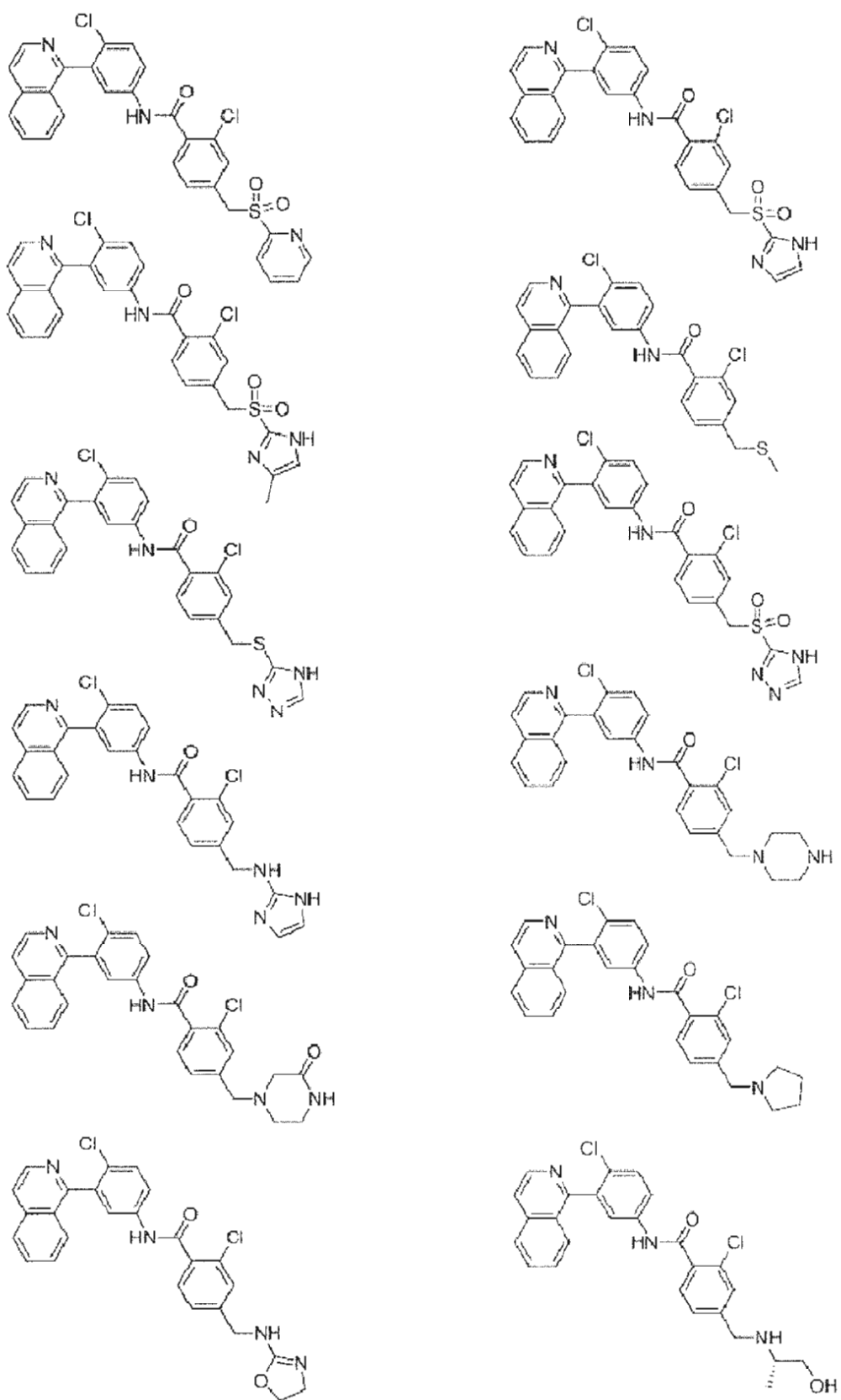


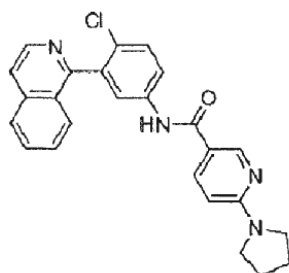
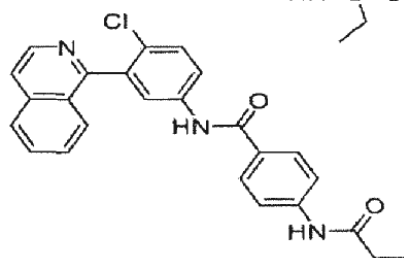
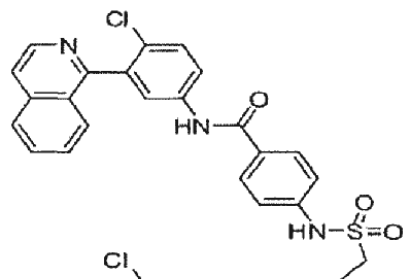
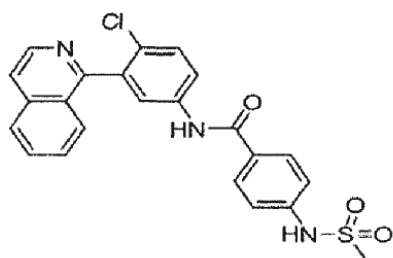
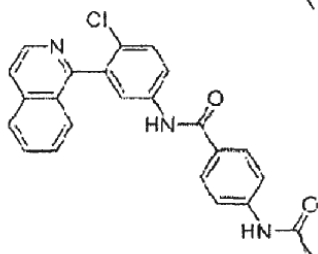
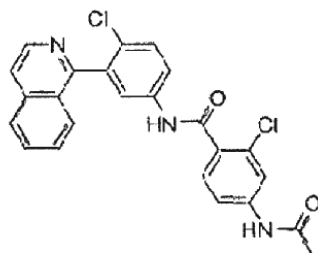
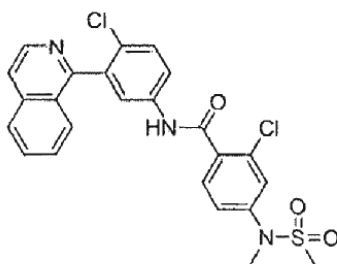


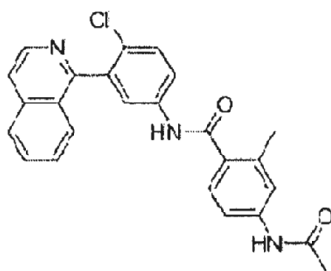
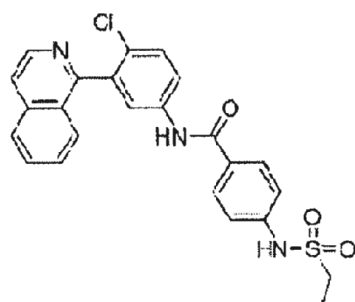
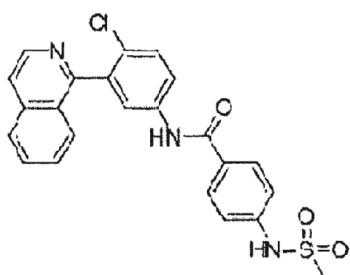
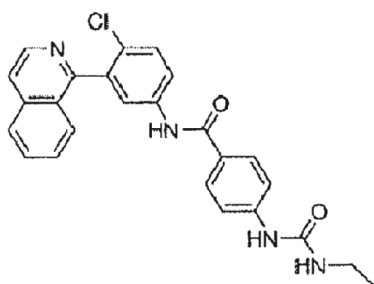


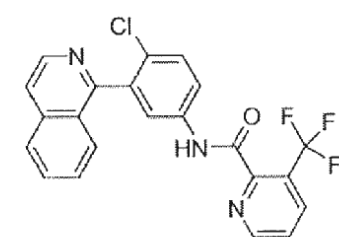
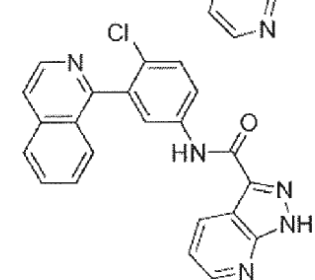
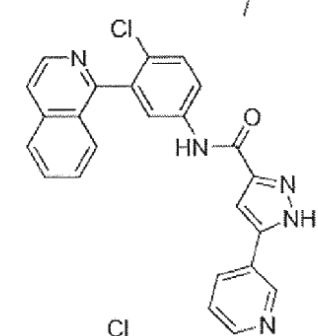
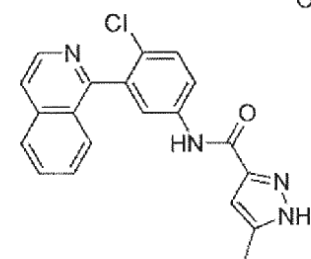
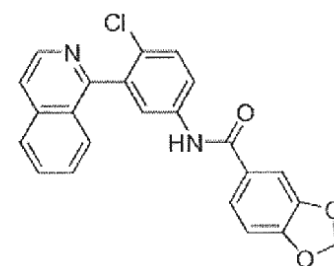
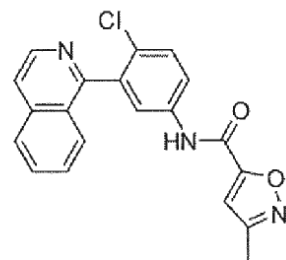
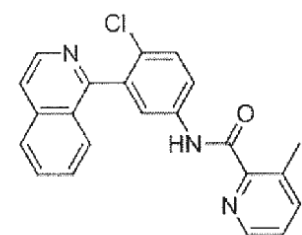
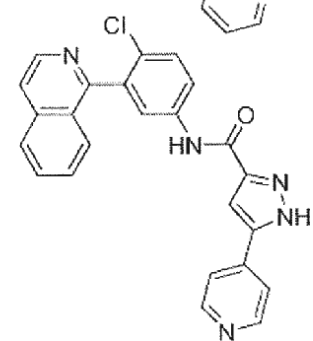
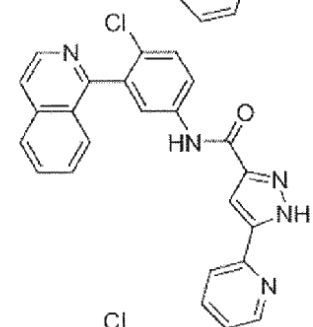
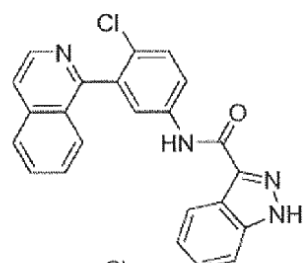
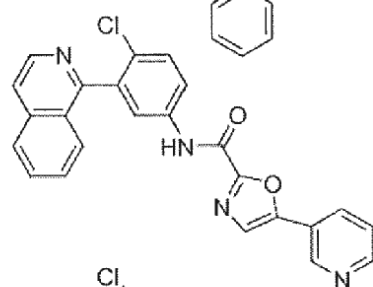
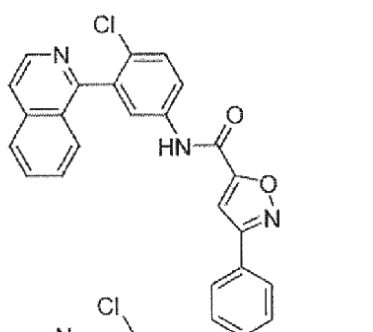


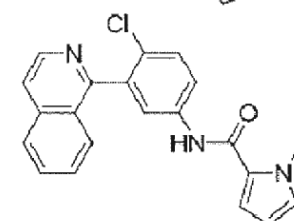
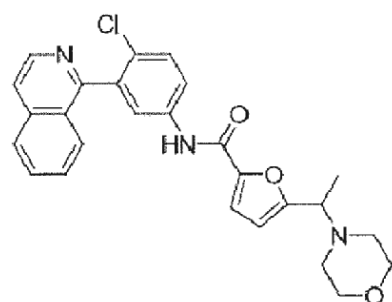
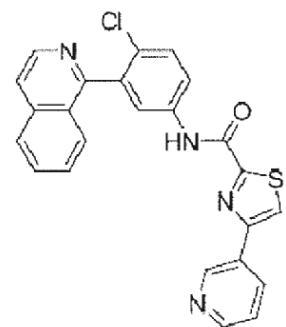
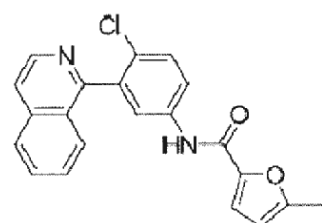
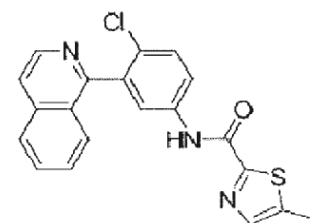
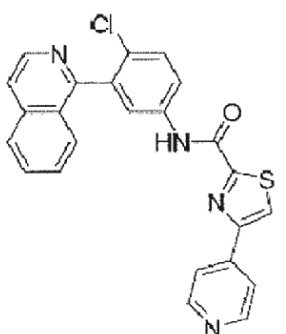
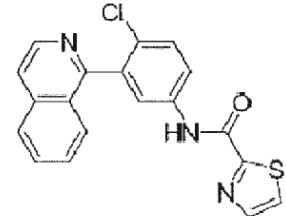
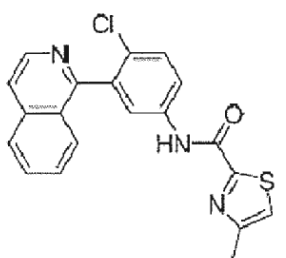
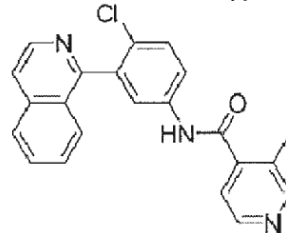
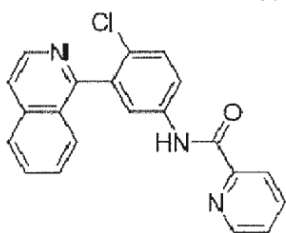
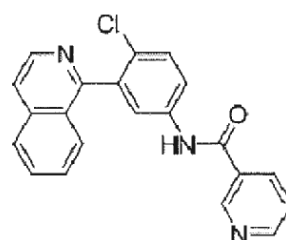
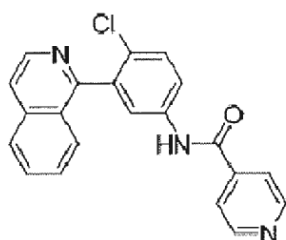


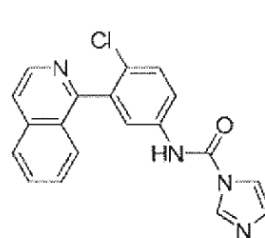
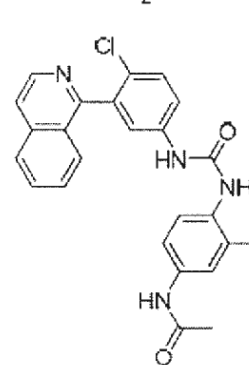
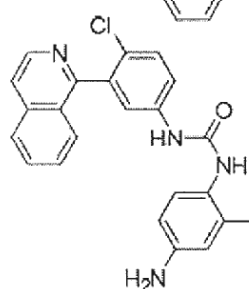
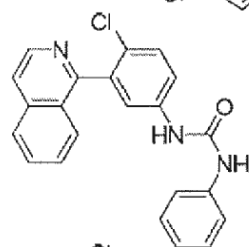
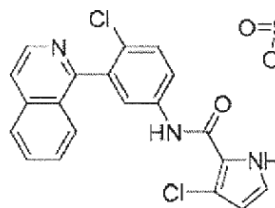
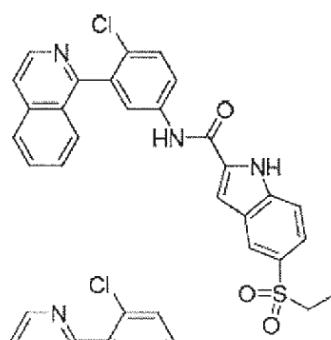
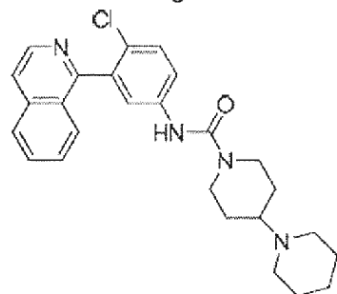
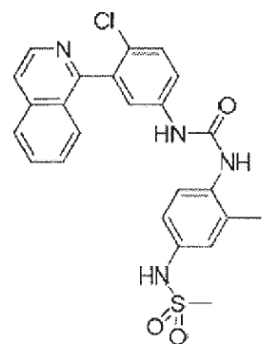
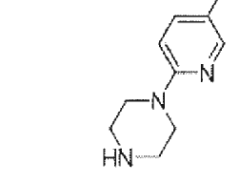
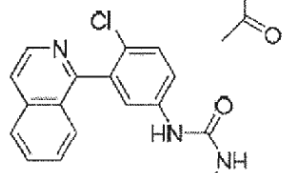
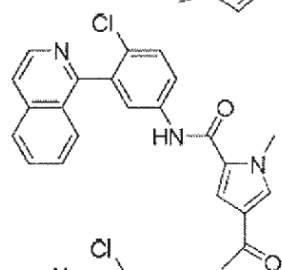
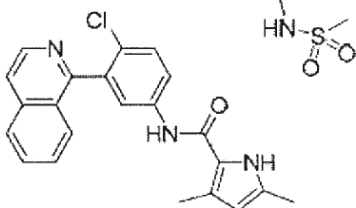
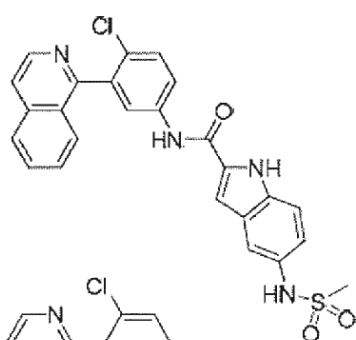


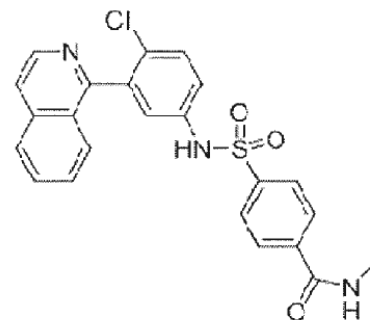
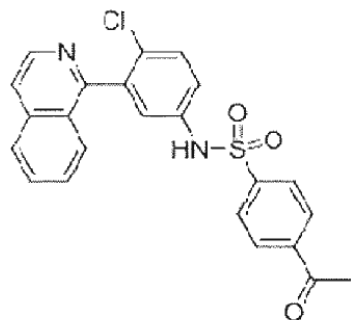
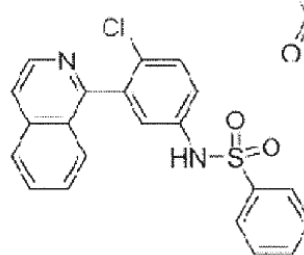
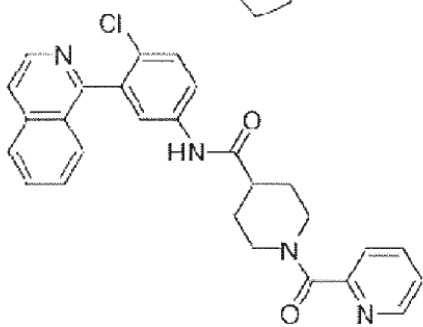
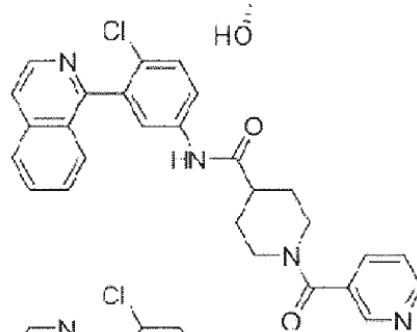
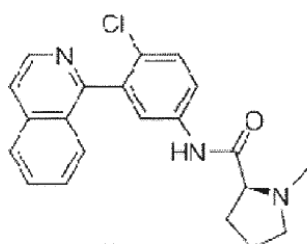
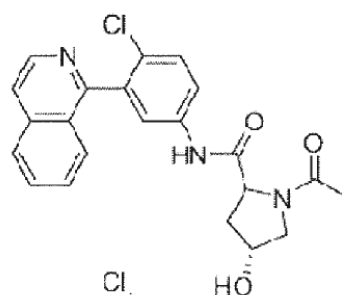
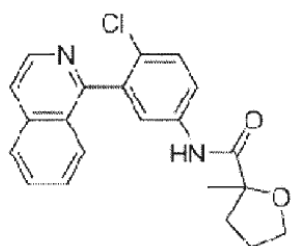
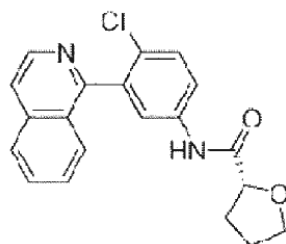
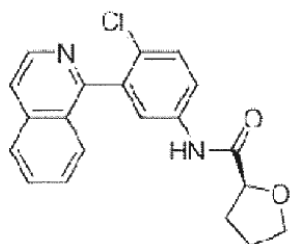
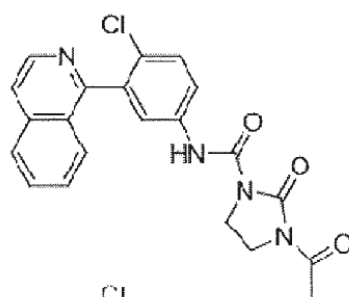
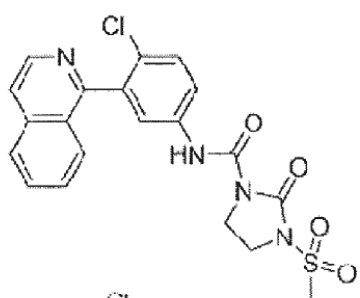


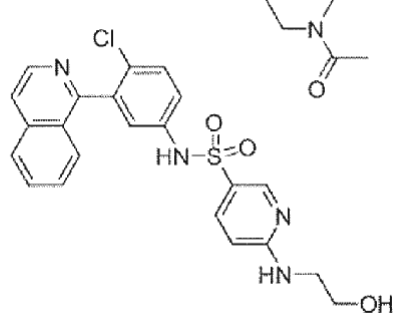
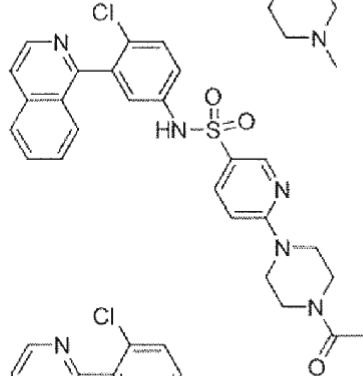
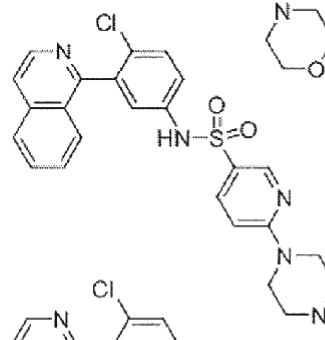
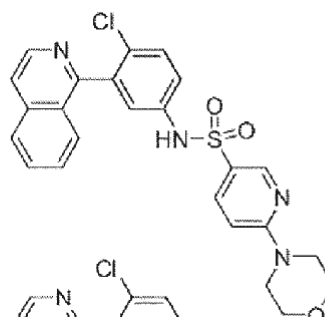
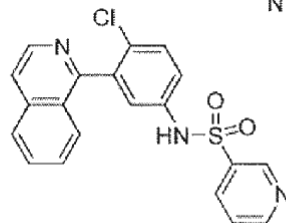
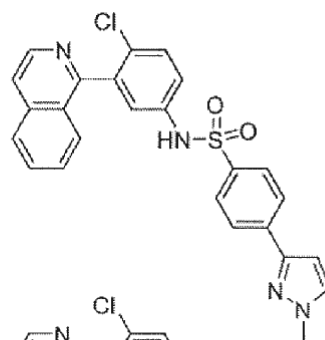
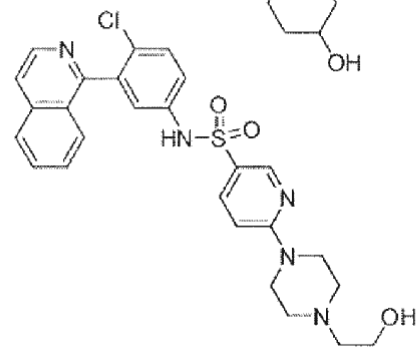
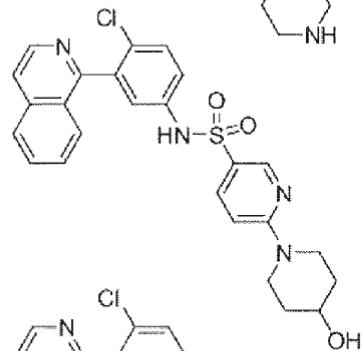
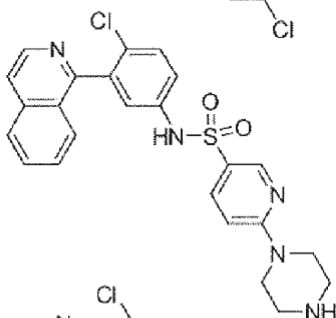
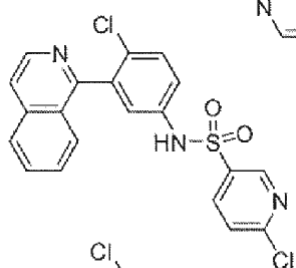
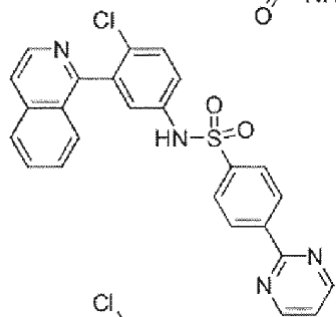
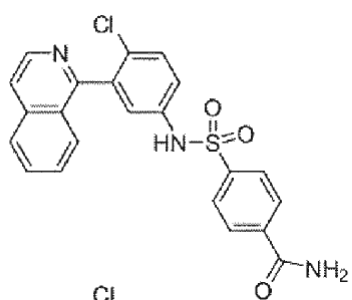


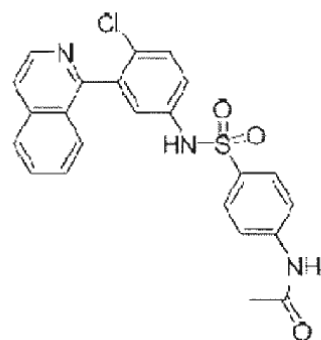
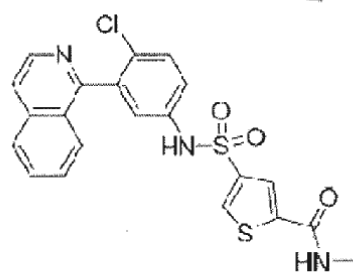
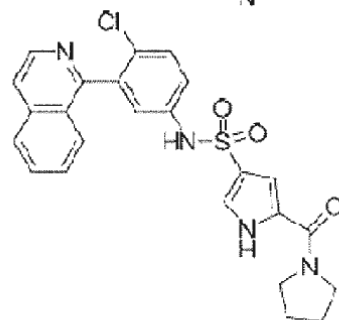
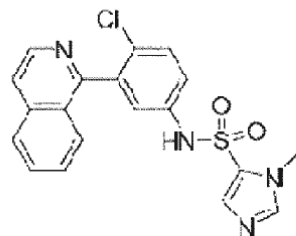
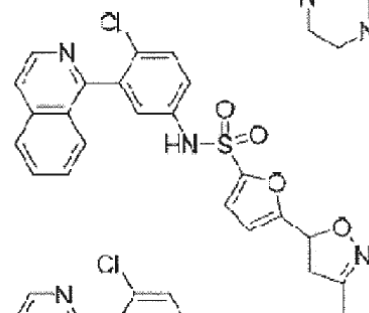
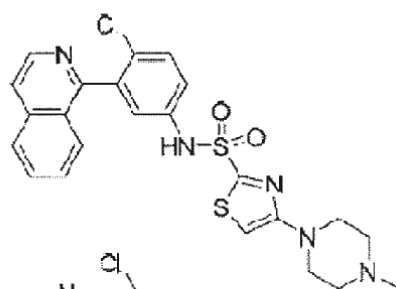
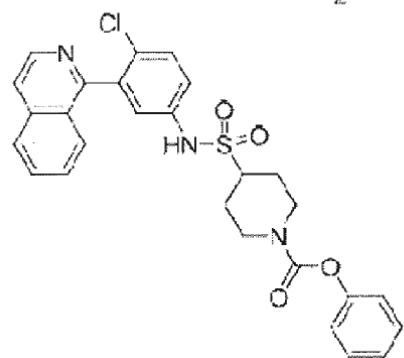
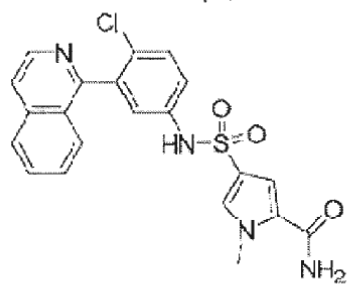
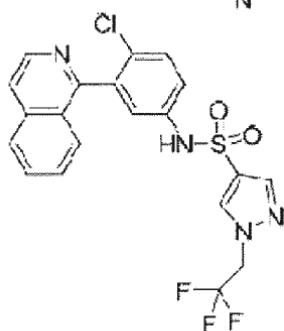
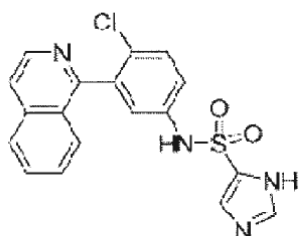
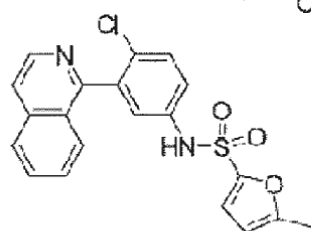
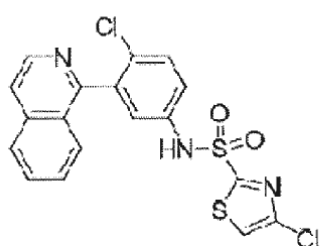


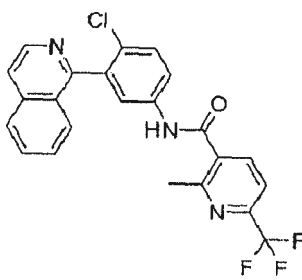
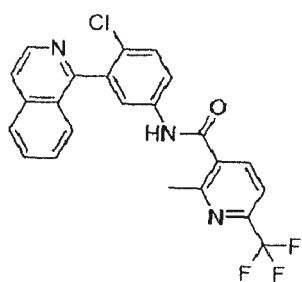


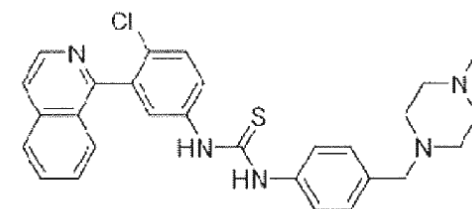
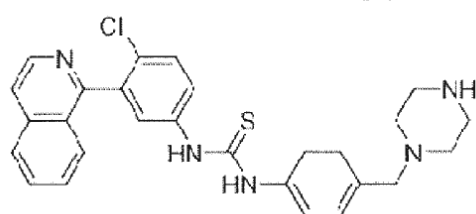
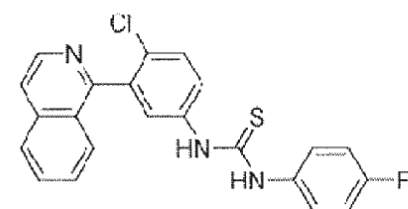
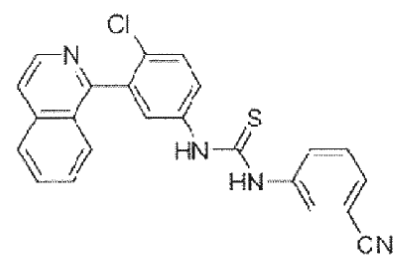
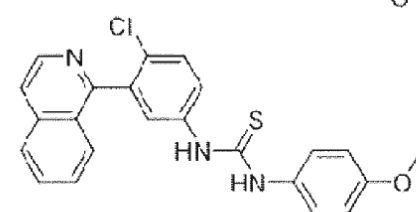
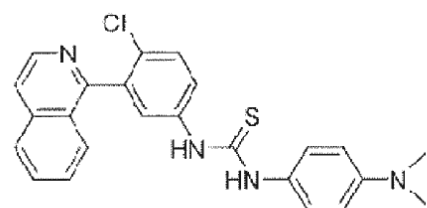
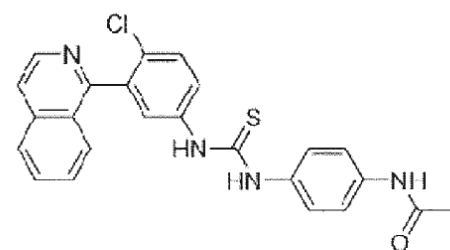
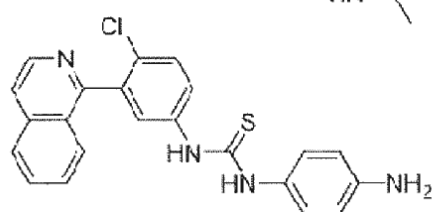
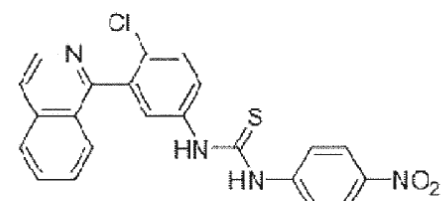
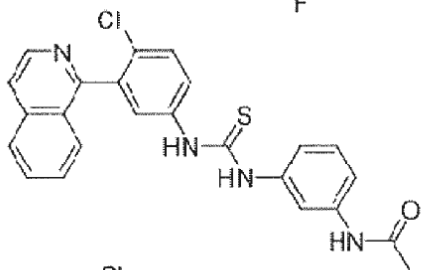
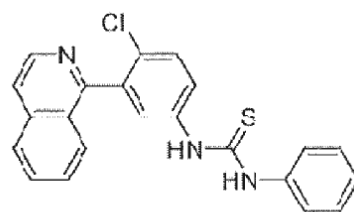
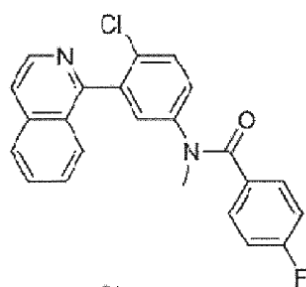


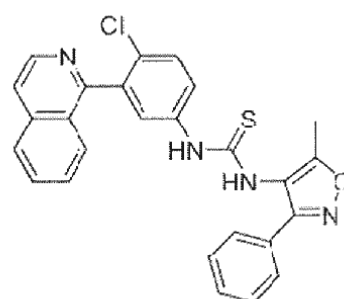
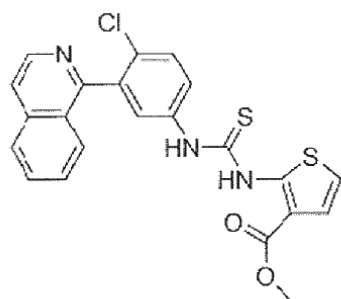
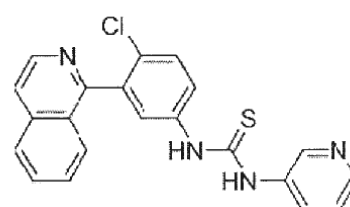
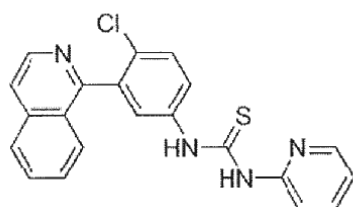
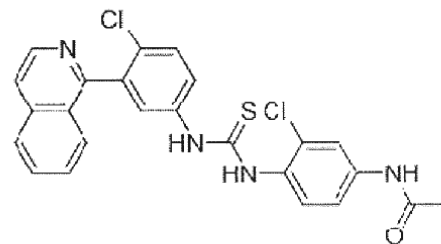
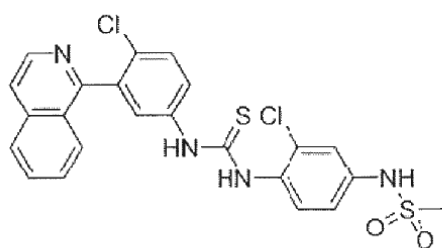
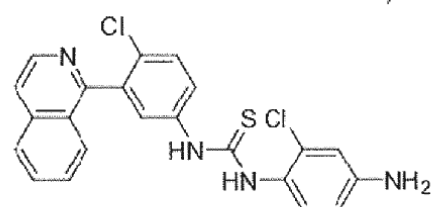
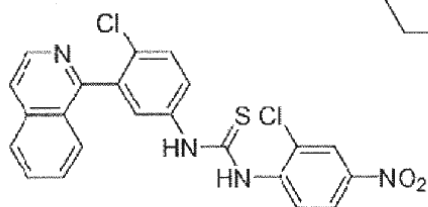
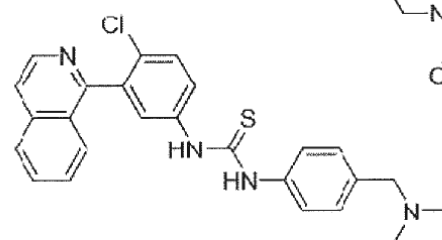
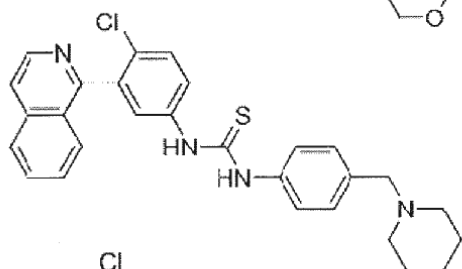
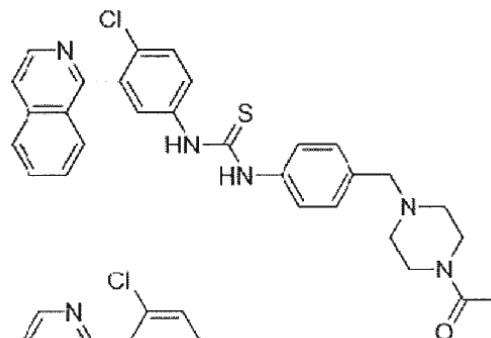
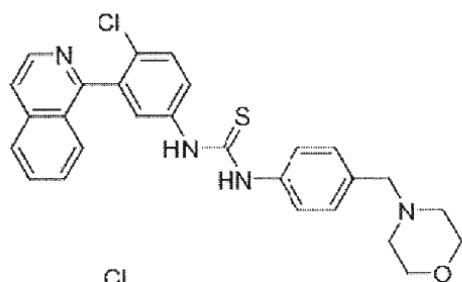


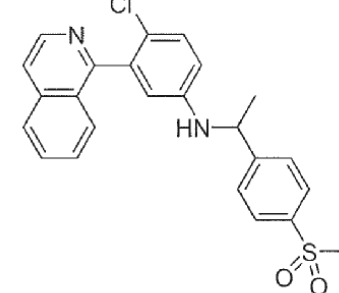
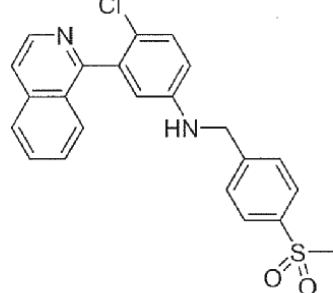
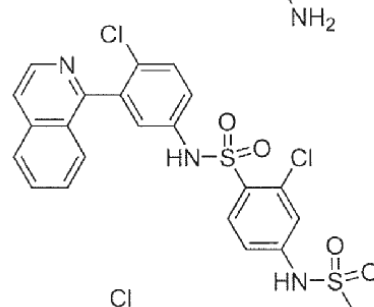
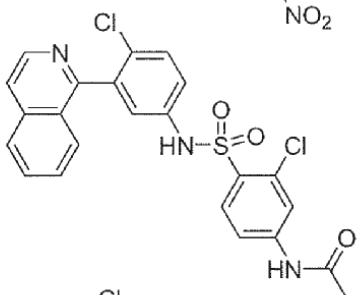
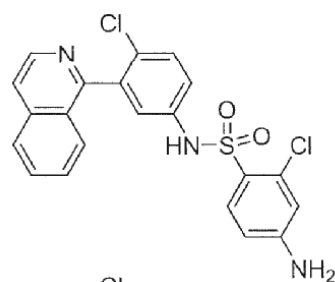
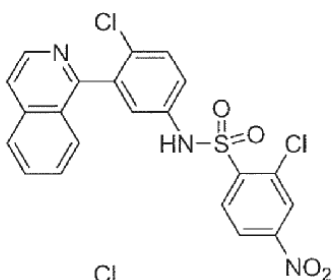
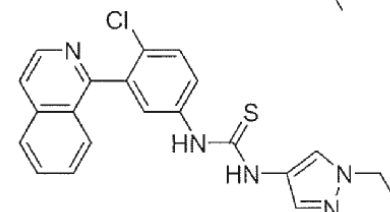
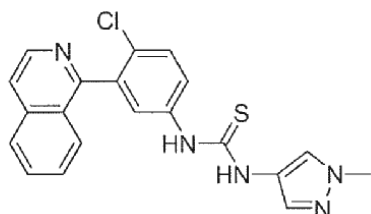
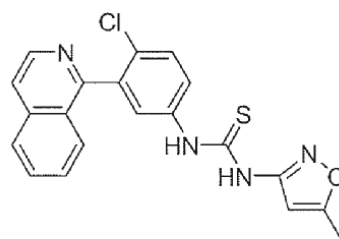
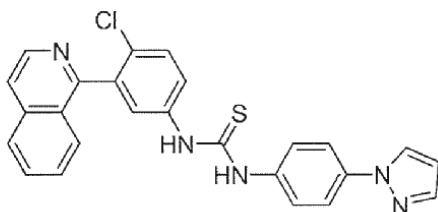
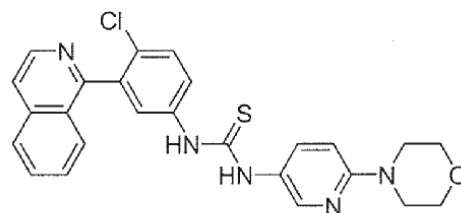
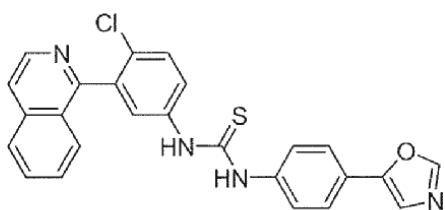


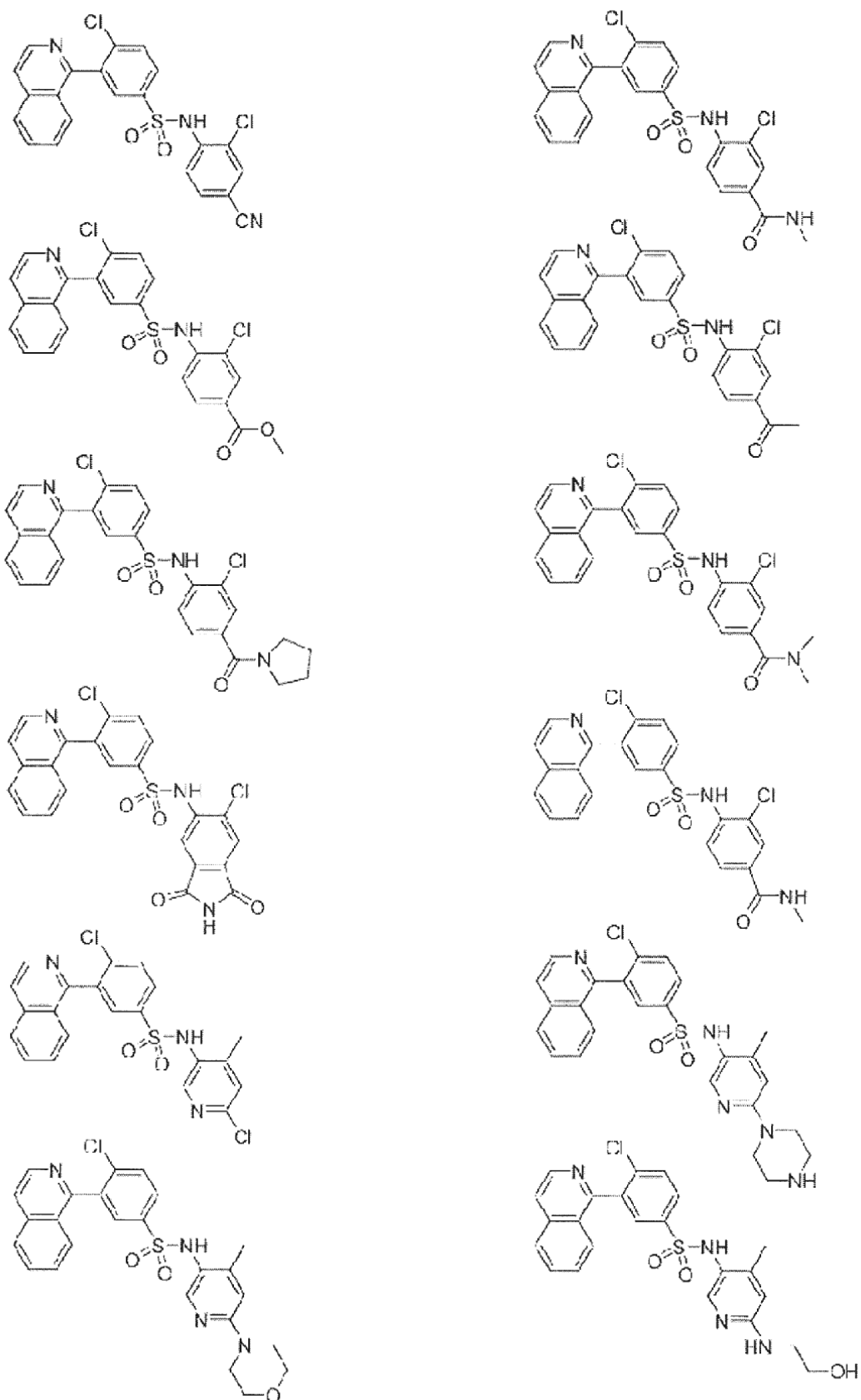


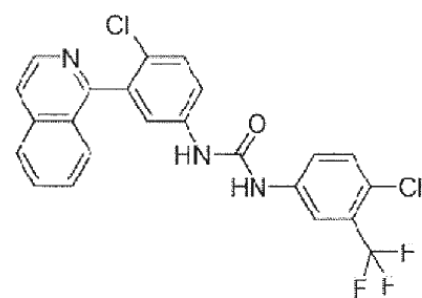
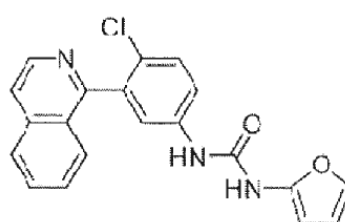
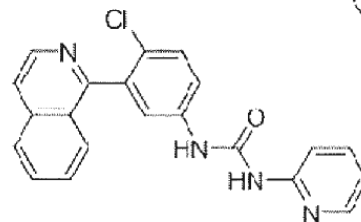
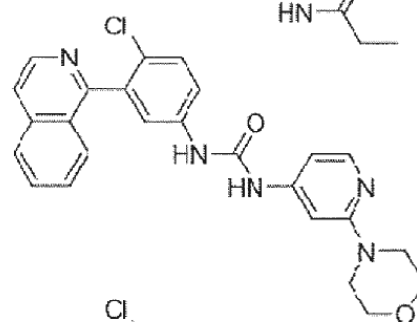
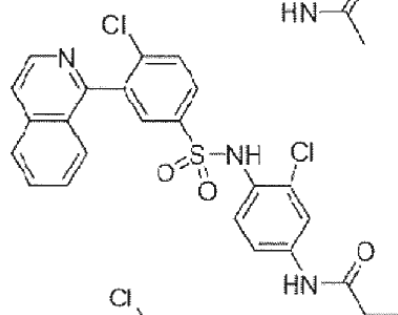
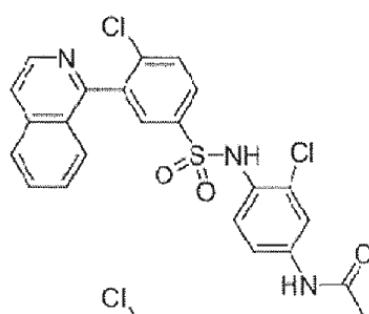
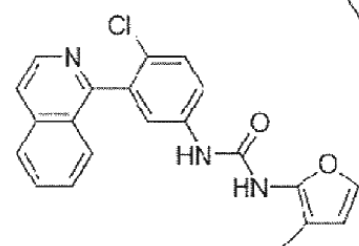
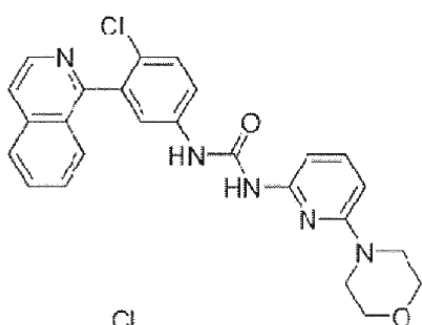
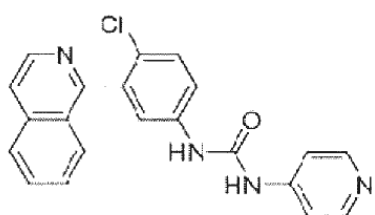
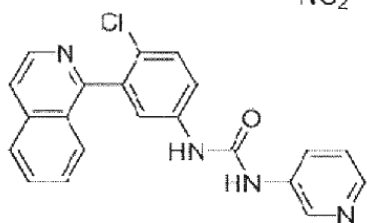
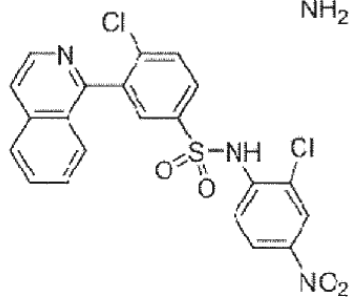
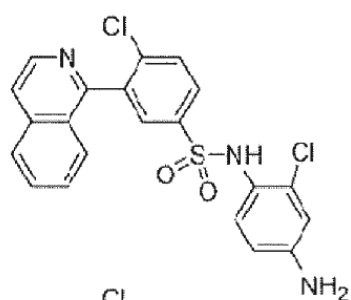


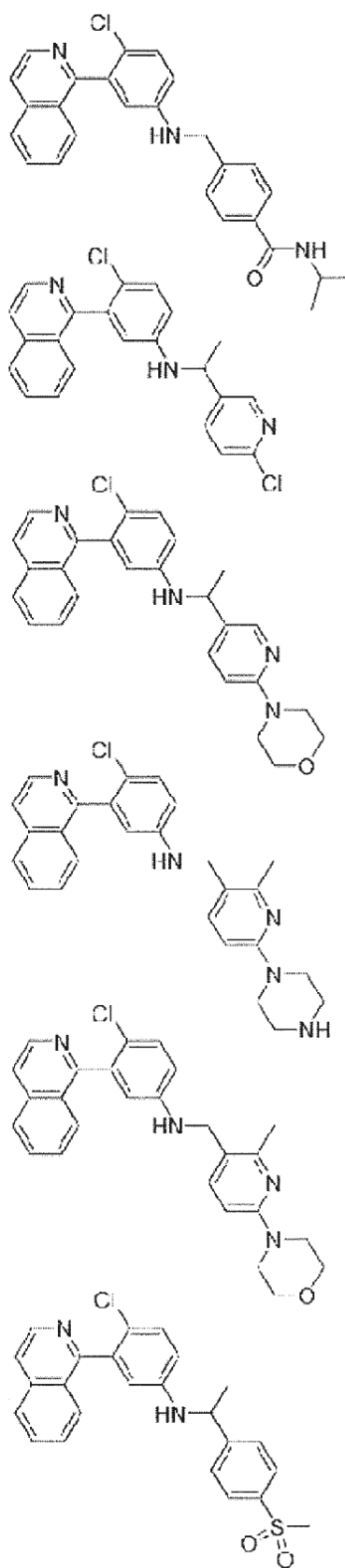
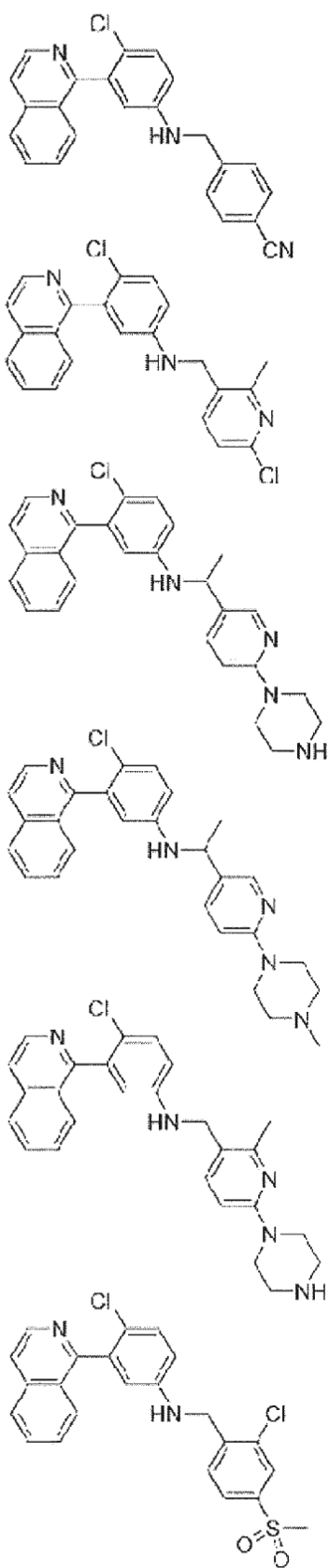


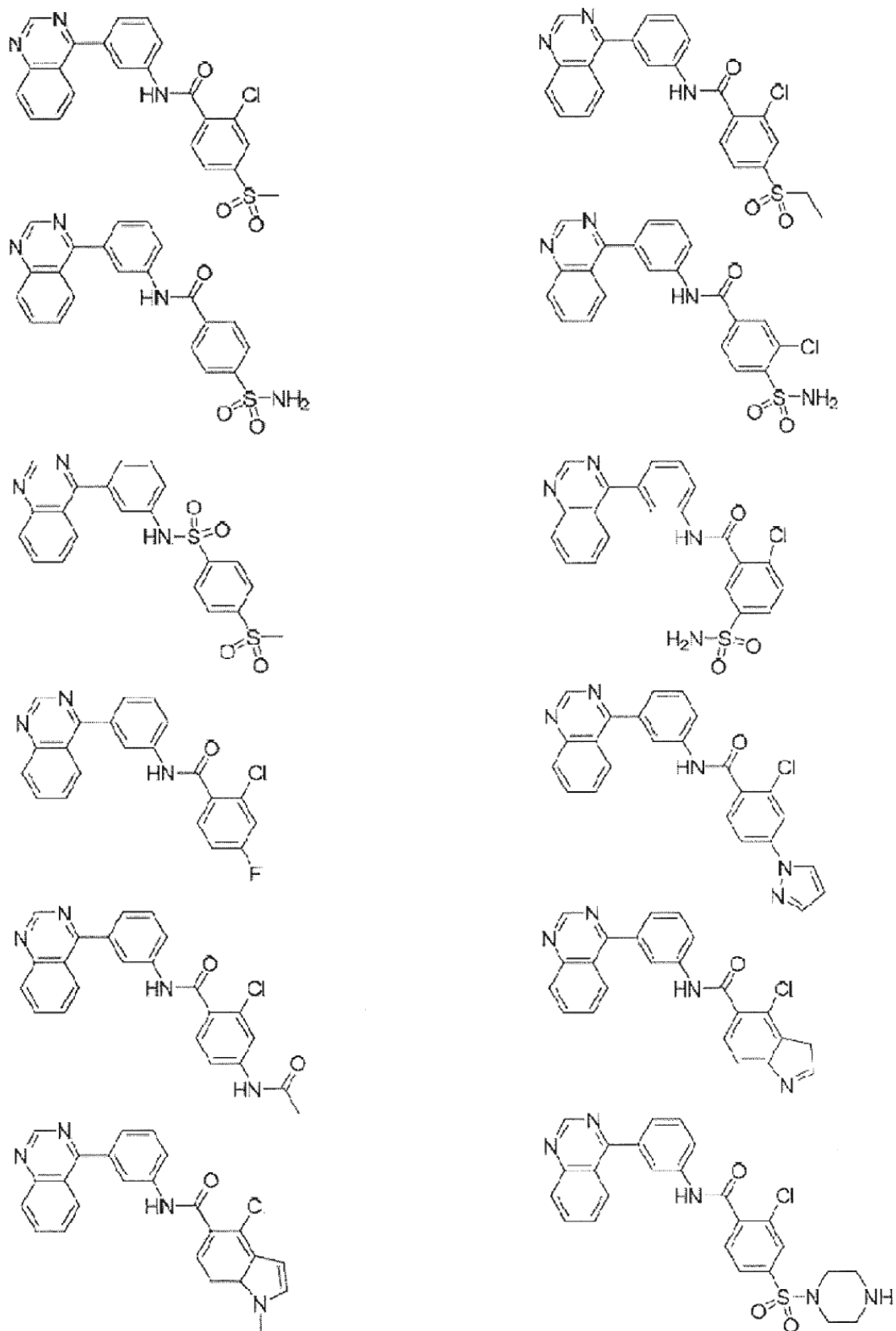


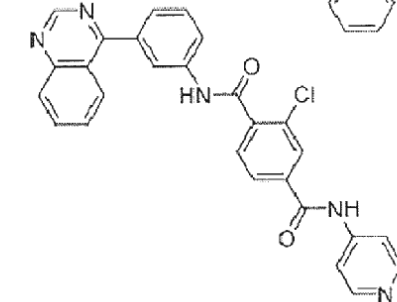
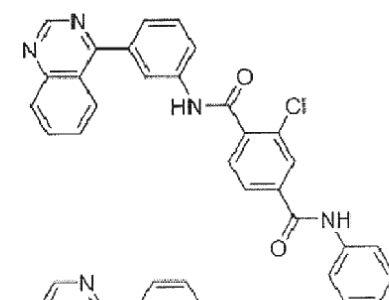
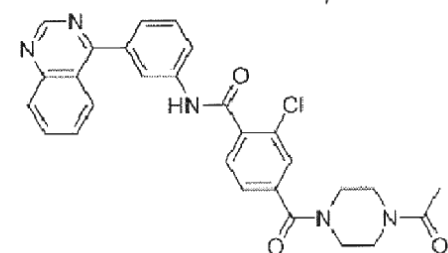
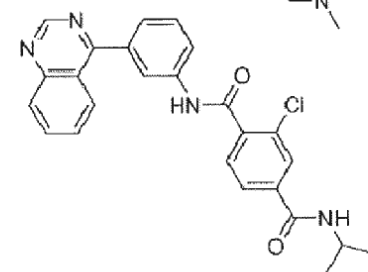
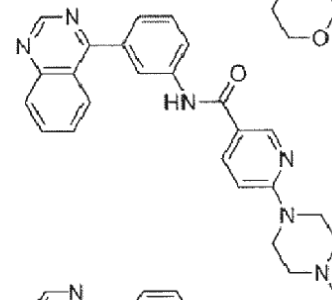
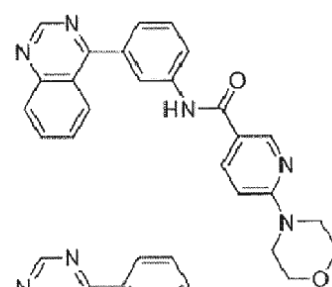
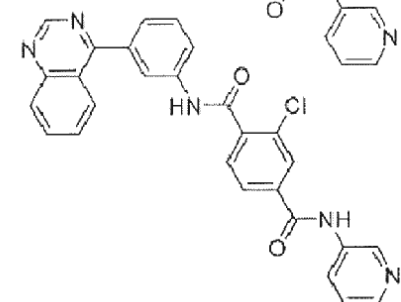
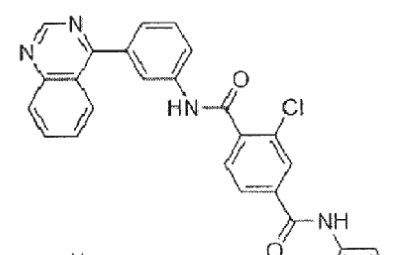
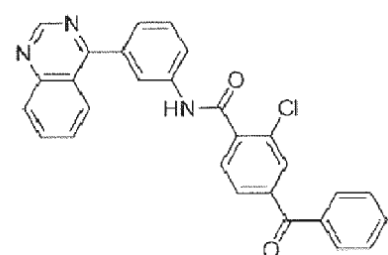
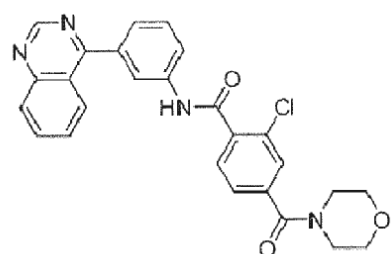
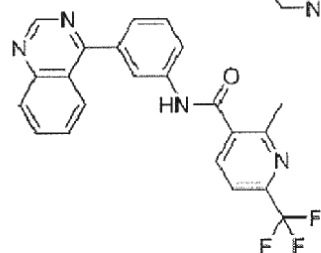
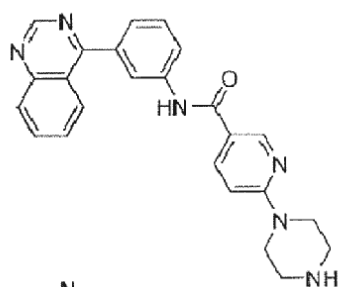


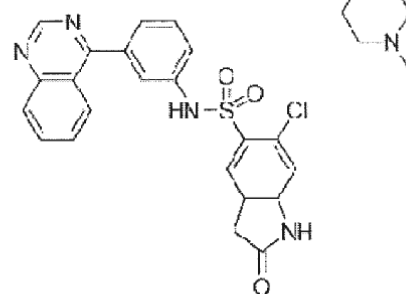
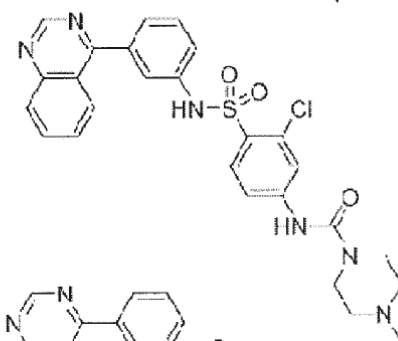
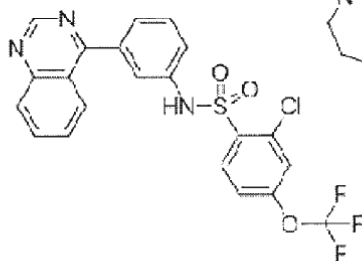
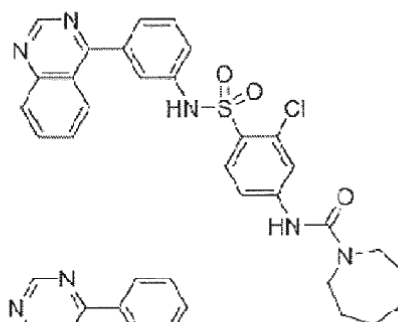
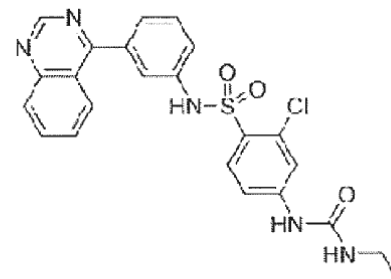
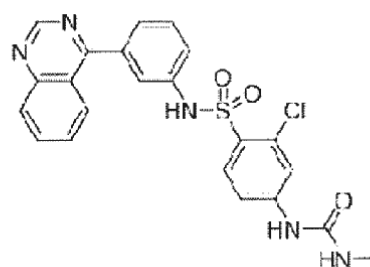
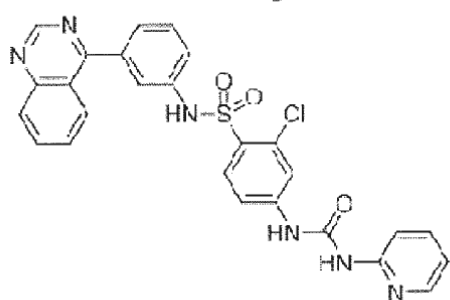
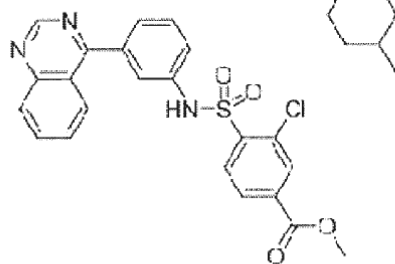
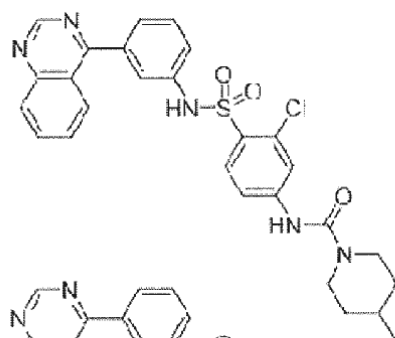
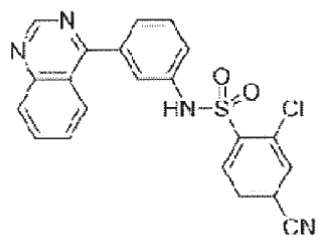
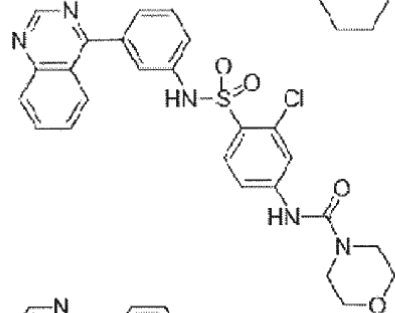
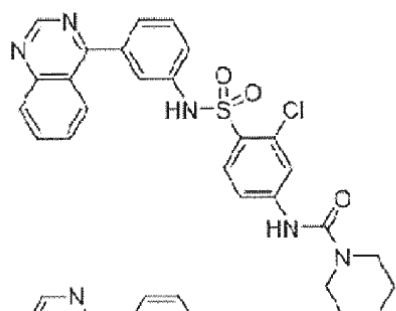


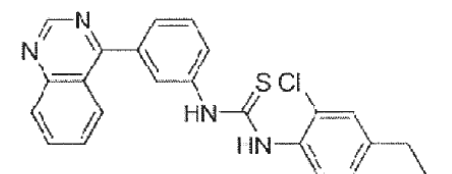
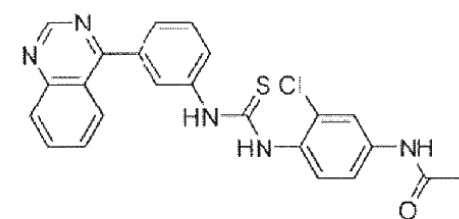
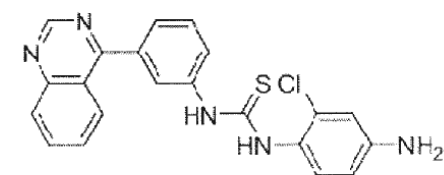
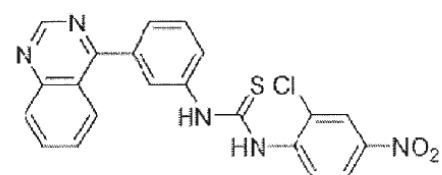
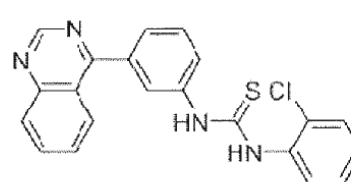
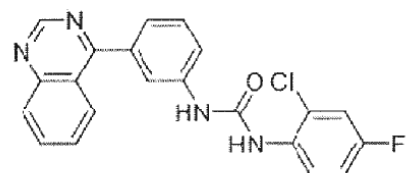
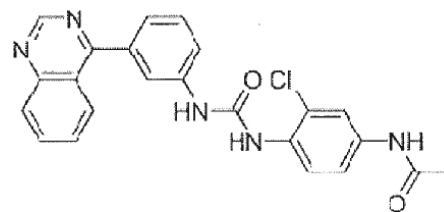
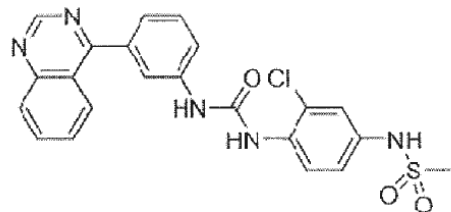
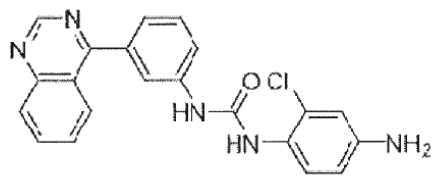
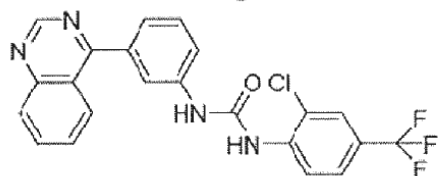
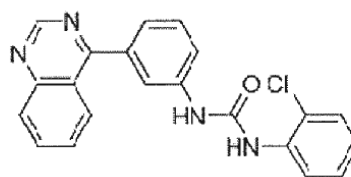
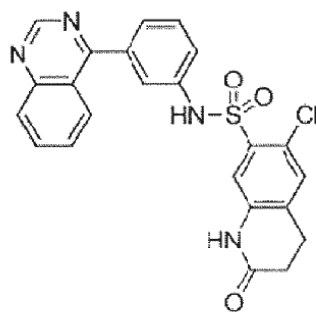


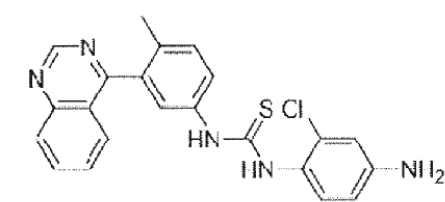
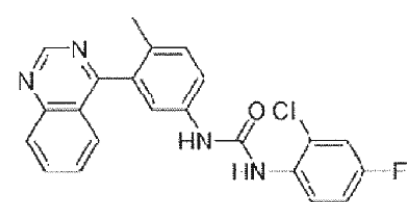
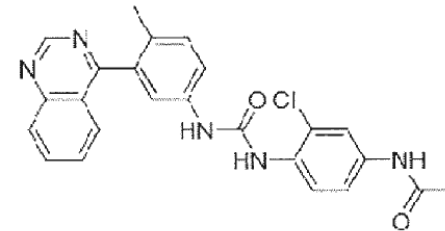
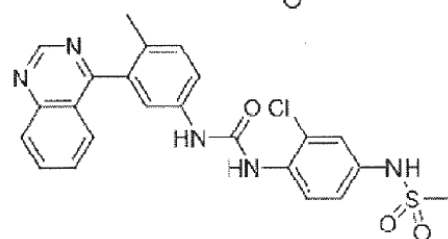
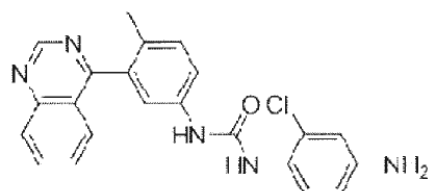
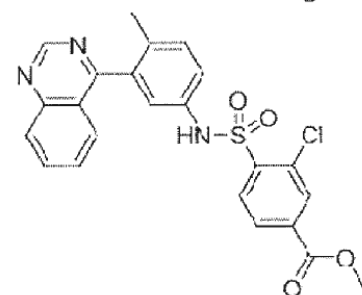
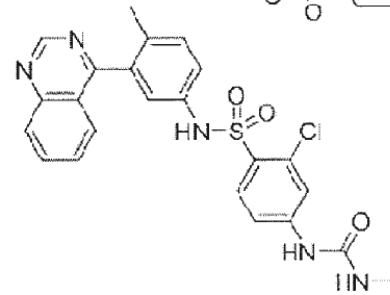
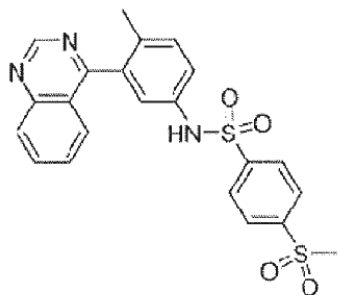
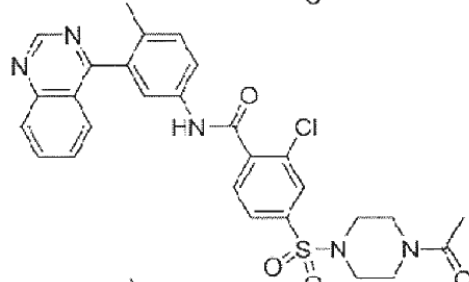
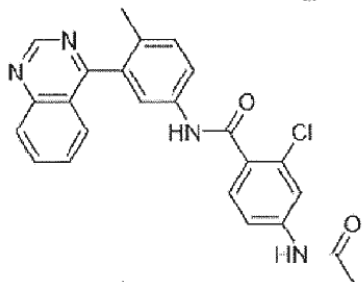
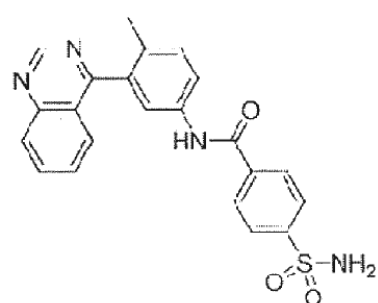
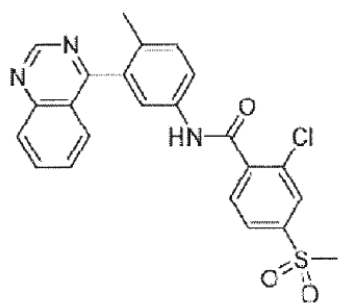


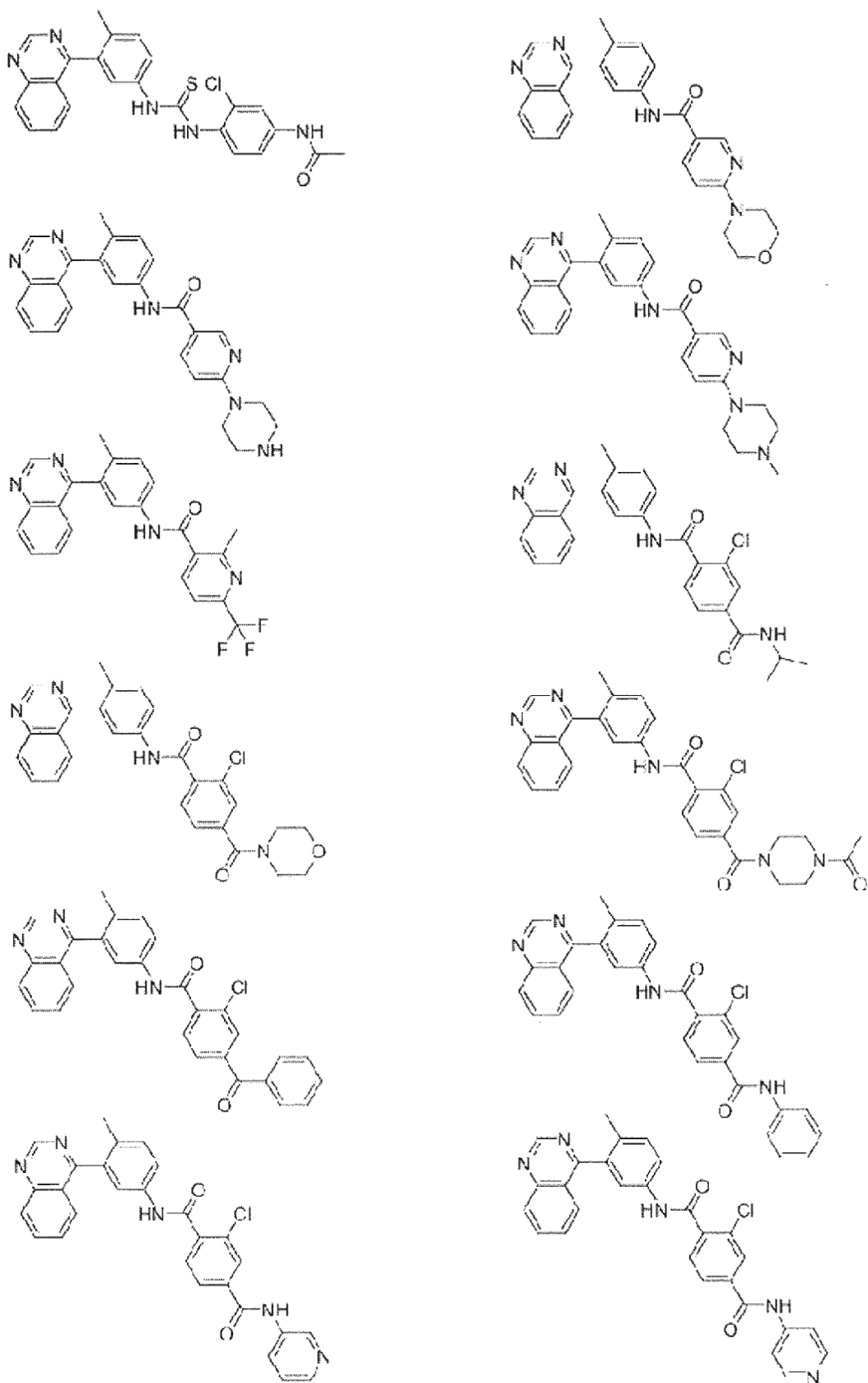




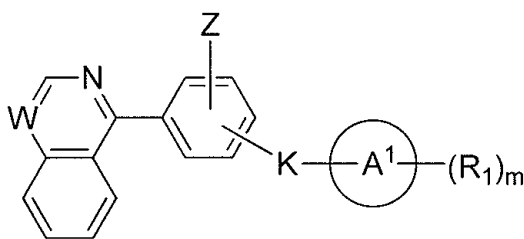








[0063] La presente invención se refiere también a compuestos como se muestra en la Fórmula ("):



(A)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

5 K se selecciona entre $\text{NR}_3\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_3$, NR_3SO_2 , SO_2NR_3 , y $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NR}_5$;

" 1 se selecciona entre arilo, heterociclilo, y heteroarilo;

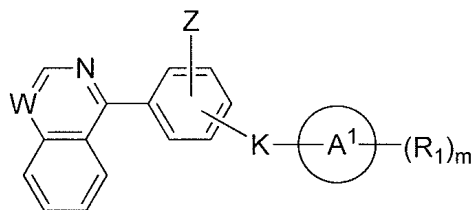
10 R_1 se selecciona entre H, halo, nitro, $-\text{OR}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y el haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
 $m = 0\text{-}4$;

R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

15 W se selecciona entre CH y N;

Z se selecciona entre H, halo, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{OR}_4$, y ciano.

20 **[0064]** En una realización, la presente invención se refiere a compuestos como se muestra en la Fórmula ("):



(A)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

25 K se selecciona entre $\text{NR}_3\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_3$, NR_3SO_2 , SO_2NR_3 , y $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NR}_5$;

" 1 se selecciona entre fenilo y piridilo;

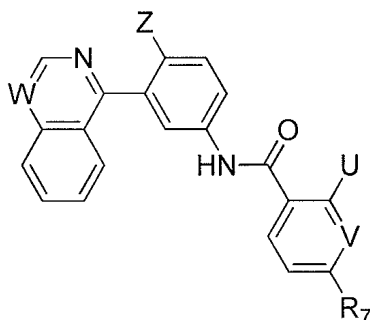
30 R_1 se selecciona entre H, halo, nitro, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y 6 alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
 $m = 0\text{-}4$;

R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

35 W se selecciona entre CH y N;

Z se selecciona entre H, halo, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

[0065] La presente invención también se refiere a compuestos como se muestra en la Fórmula (B):



(B)

5 o su sal farmacéuticamente aceptable, en el que:

R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_1 - C_6 ;

R_7 se selecciona entre heterociclilo, haloalquilo, $NR_3C(O)R_4$, $NR_3C(O)NR_4R_5$, $NR_3C(O)[C(R_3)(R_4)]_nO[C(O)]_pR_4$,
10 $(CH_2)_nSO_2R_3$, $NR_3SO_2R_4$, $NR_3C(O)-QR_4$, y $N(OR_3)C(O)R_4$;

n es 1-2;

p es 0 ó 1;

15

Q es heterociclilo;

U se selecciona entre H, halo, alquilo C_1 - C_6 , alquiltio C_1 - C_6 , $-NR_4R_5$, $-OR_4$, y ciano;

20

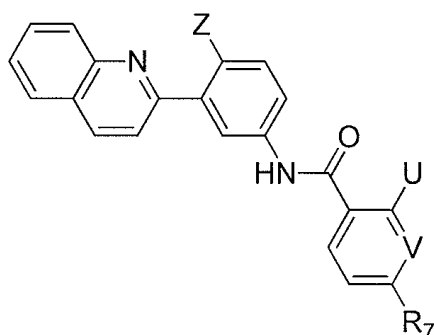
V se selecciona entre CH y N;

W se selecciona entre CH y N;

Z se selecciona entre H, halo, y alquilo C_1 - C_6 .

25

[0066] La presente invención también se refiere a compuestos como se muestra en la Fórmula (C):



(C)

30 o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_1 - C_6 ;

R_7 se selecciona entre heterociclilo, haloalquilo, $NR_3C(O)R_4$, $NR_3C(O)NR_4R_5$, $NR_3C(O)[C(R_3)(R_4)]_nO[C(O)]_pR_4$,
35 $(CH_2)_nSO_2R_3$, $NR_3SO_2R_4$, $NR_3C(O)-QR_4$, y $N(OR_3)C(O)R_4$;

n es 1-2;

p es 0 ó 1;

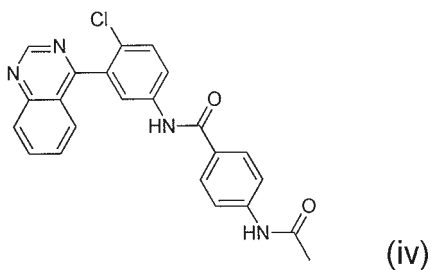
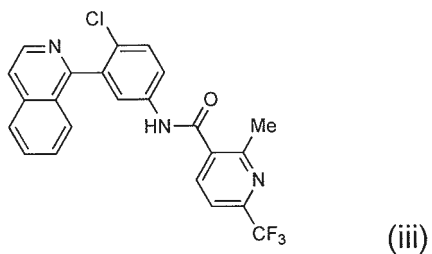
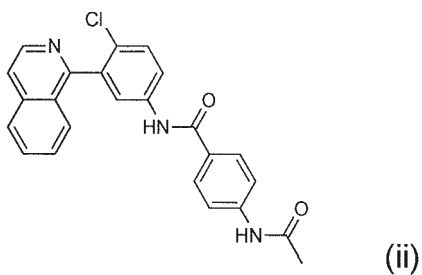
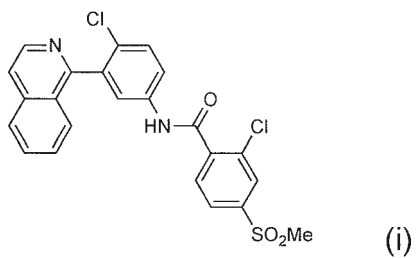
Q es heterociclilo;

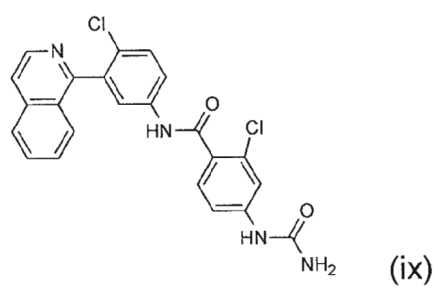
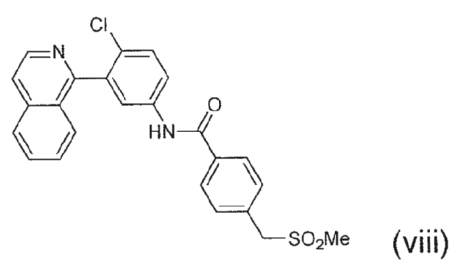
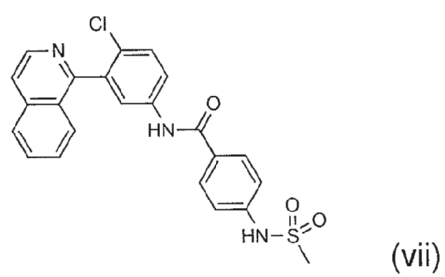
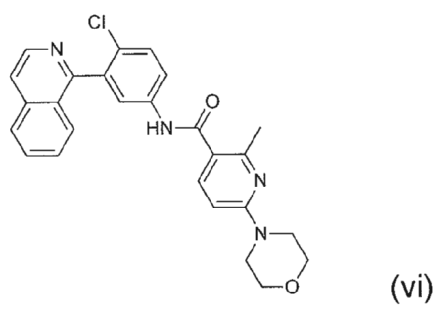
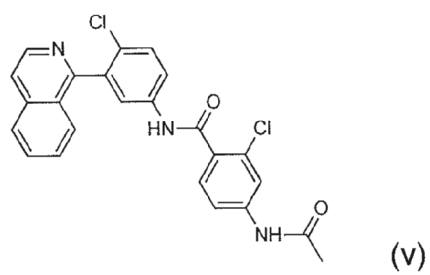
U se selecciona entre H, halo, alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR₄R₅, -OR₄, y ciano;

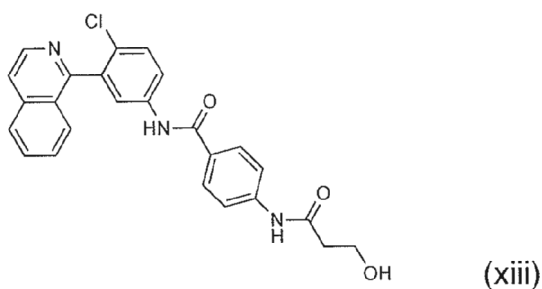
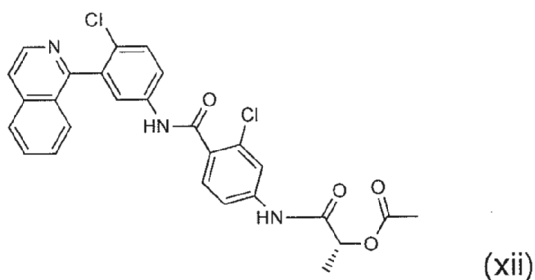
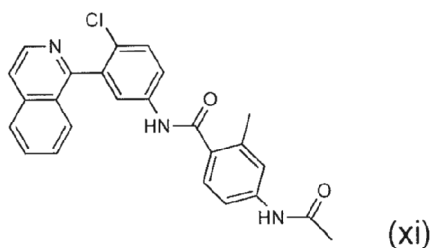
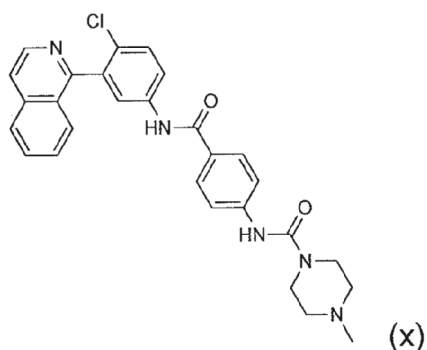
5 V se selecciona entre CH y N;

Z se selecciona entre H, halo, y alquilo C₁-C₆.

[0067] En realizaciones específicas, la invención se refiere a compuestos de las fórmulas (I) - (xv) como se
10 muestra a continuación, y sus sales farmacéuticamente aceptables:







[0068] La presente memoria descriptiva desvela también un método de preparación de los compuestos de la invención.

5

[0069] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar generalmente mediante el acoplamiento de los anillos centrales y un anillo "a" a través del procedimiento de formación de la unión de la amida establecido.

[0070] El compuesto (B) y todos los otros compuestos de la invención pueden contener diversos estereoisómeros, isómeros geométricos, e isómeros tautómeros. Todos los posibles isómeros y sus mezclas se incluyen en la presente invención, y la relación de mezcla no se limita particularmente.

10

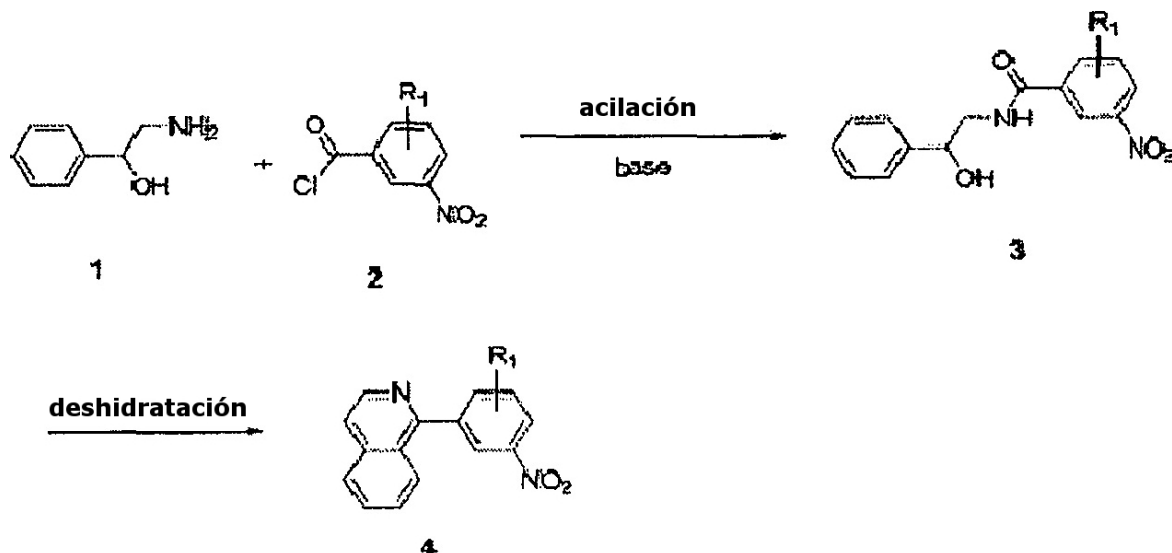
[0071] La síntesis de la isoquinolina de fórmula general (4) (en la que R₁ es preferentemente Cl) se lleva a cabo preferentemente de la siguiente manera (Esquema 1): en primer lugar, (±) -2-amino-1-feniletanol (1) disponible comercialmente se hace reaccionar con cloruro de 2-cloro-5-nitrobenzoilo (2) disponible comercialmente, en un disolvente aprótico, preferentemente diclorometano, en presencia de TEA, para formar 2-cloro-N-(2-hidroxi-2-feniletil)-5-nitrobenzamida (3). El último compuesto fue entonces, tras la exposición a un agente deshidratante,

15

preferentemente pentóxido de fósforo u oxiclورو de fósforo, en condiciones de reflujo y en un disolvente inerte, preferentemente tolueno y xileno, para formar isoquinolina (4) (Manning H. C., Goebel, T., *et al.*, *Org. Lett.*, 2002, 4, 1075-1078; Funabashi, K., Ratni, H., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 10784-10785).

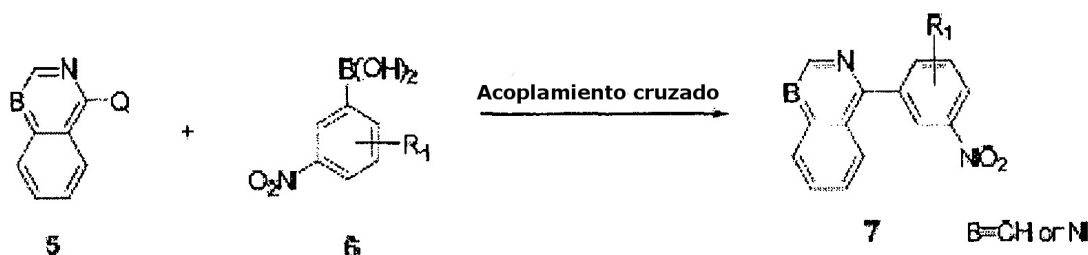
5

Esquema 1



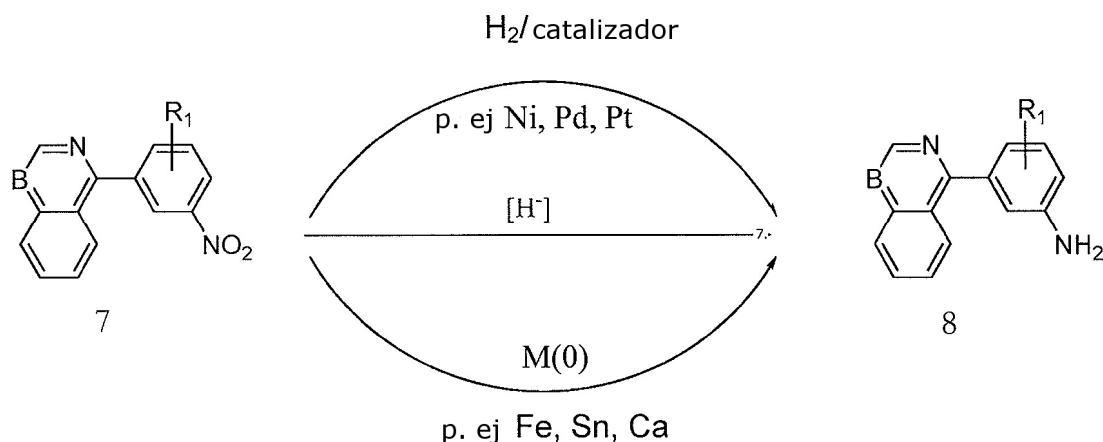
[0072] La forma alternativa para formar la isoquinolina o quinazolininas 7 es la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki (Esquema 2). Diversos ácidos aril-borónicos con el compuesto 5 (en el que B es CH o N; Q es Cl, Br o I) proporcionaron los compuestos con la fórmula 7 (Chapoulaud, V. G. *et al.*, *Tetrahedron*, 2000, 56, 5499-5507; Mongin, F., Rebstock, " *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 6766-6771) en presencia del catalizador de paladio, tal como acetato trifenilfosfina de paladio (II), diclorobis (trifenilfosfina) paladio (0), o tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0). La reacción también funciona con pseudohaluros tales como triflatos (OTf), en lugar de los haluros, y también con ésteres de boro en lugar de ácidos borónicos. El compuesto 5 (B es N y Q es Cl) se preparó mediante la reacción de 4-hidroxiquinazolina con SOCl_2/DMF a reflujo (Hennequin L. F. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 5369-5389).

Esquema 2



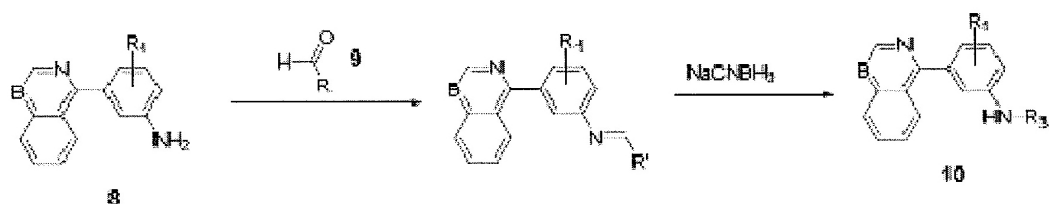
[0073] El compuesto 7 se reduce a continuación, en presencia de un reactivo reductor, para formar el intermedio 8 (Esquema 3). La reducción de un grupo nitro puede llevarse a cabo en varias formas bien conocidas por los expertos en la materia de la síntesis orgánica, incluyendo, hidrogenación catalítica, reducción con SnCl_2 y reducción con bicloruro de titanio. El reactivo reductor preferente es SnCl_2 . En una realización particular, la reacción de reducción se realiza a aproximadamente 60 °C. Para una visión en conjunto de los métodos de reducción, véase: Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*, " CS Monograph 188, 1996.

Esquema 3



[0074] Cuando el aldehído (9) (en el que R' representa el alquilo (C₁-C₃)) sustituido o insustituido) se hizo reaccionar con el intermedio 8, el producto se redujo posteriormente utilizando agentes reductores tales como, por ejemplo, hidrógeno, hidruros metálicos simples o complejos, metales de transición o sus sales, pero preferentemente utilizando cianoborohidruro de sodio, para formar el compuesto N-alquil-amino con fórmula (10) (Esquema 4).

Esquema 4



[0075] El compuesto 8 ó 10 puede convertirse a 11 (en el que R₃ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido). El compuesto 11, según el proceso en la patente WO 01/25220 " 1, se acila con ácido carboxílico, anhídrido carboxílico o cloruro de ácido de la fórmula general 12 (en la que Q es cloruro o O-EDC), o reacciona con un cloruro de ácido, haluro de sulfamoilo (13), isocianato (14) o tiocianato (15) para formar el compuesto de N-acil-amino de fórmula Ia, IIa, IIIa o IVa (Esquema 5). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente aprótico en presencia de una base a temperatura ambiente.

[0076] El disolvente aprótico de la reacción de condensación puede utilizar diclorometano, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, dicloroetano, éter dietílico, THF, y DMF, o puede utilizarse solo o como una mezcla de los mismos, convenientemente a una temperatura en el intervalo de -60 °C a reflujo.

[0077] Puede utilizarse una variedad de reactivos de base, incluyendo, piridina, trietilamina, diisopropilamina, metilamina, imidazol, bencimidazol, histidina, e hidruro de sodio, la piridina es preferente, o puede utilizarse solo sin disolventes.

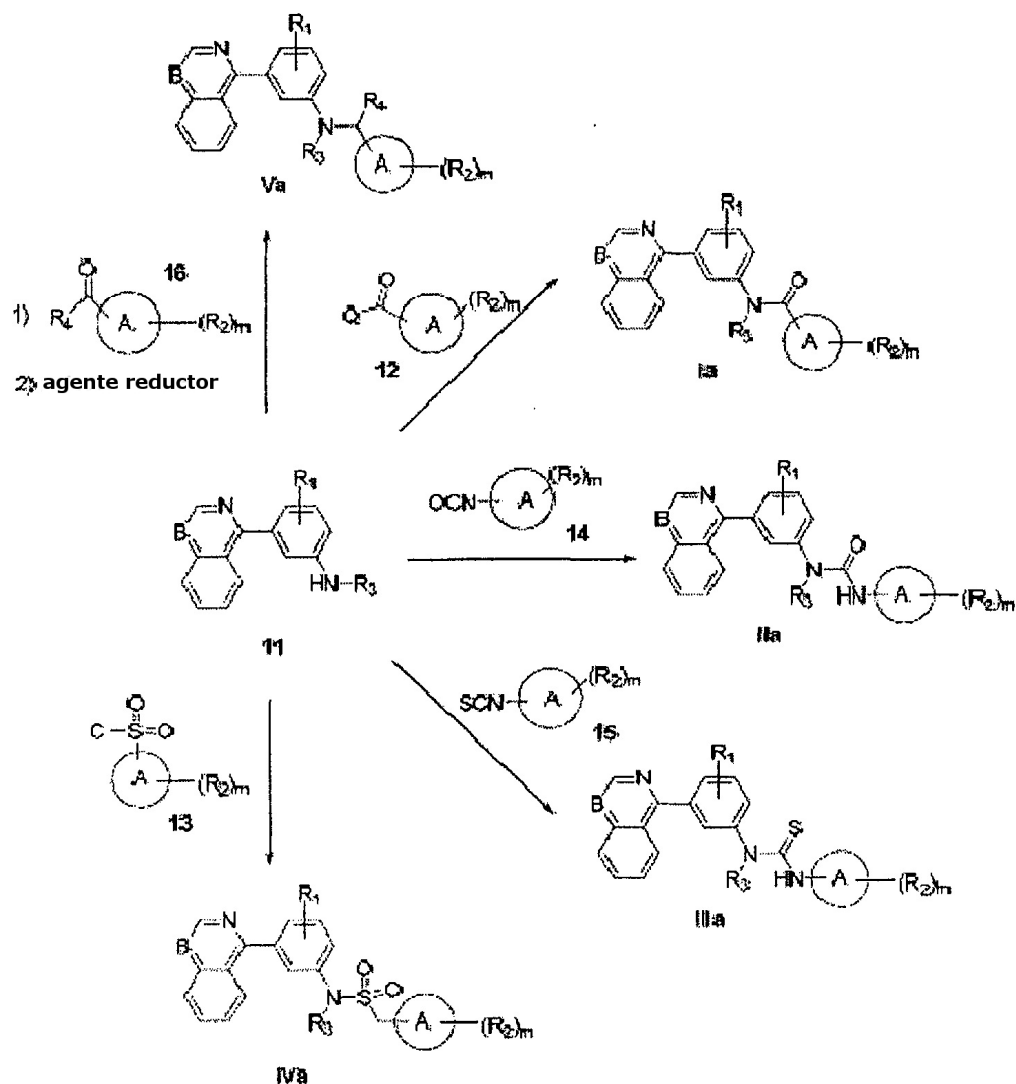
[0078] Cuando el compuesto 11 se hace reaccionar con aldehído o cetona con fórmula 16 (en la que R₄ representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, R₂ y m se definen en el presente documento) a través de la reacción de condensación, el producto se redujo posteriormente utilizando reactivos reductores para formar el compuesto Va (Esquema 5).

[0079] El disolvente de la reacción de condensación puede utilizar diclorometano, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, dicloroetano, éter dietílico, THF, y DMF, o puede utilizarse solo o como una mezcla de los mismos, convenientemente a una temperatura en el intervalo de -60 °C a temperatura ambiente.

[0080] Se pueden utilizar una variedad del agente reductor y la condición de reacción para reducir la imina. Se puede utilizar cianoborohidruro de sodio como el reactivo reductor. Otros reactivos reductores que pueden utilizarse

incluyen, borohidruro de sodio, ditionito de sodio, hidruro de litio aluminio, y Red-"I. El disolvente puede utilizar disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol en condiciones neutras a temperaturas en el intervalo de 0 °C a la del reflujo del disolvente, DMF, acetonitrilo, benceno, tolueno.

Esquema 5



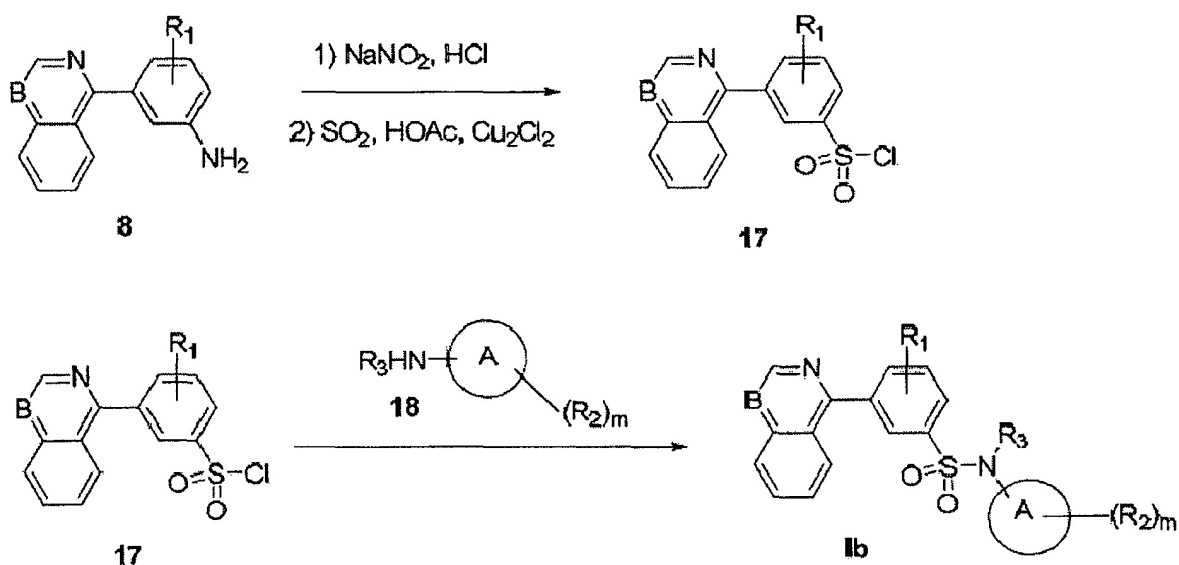
5

[0081] En el esquema 6, el compuesto 8 se hace reaccionar con un nitrito en medio ácido, y la solución de sal de arilo diazonio resultante se mezcló con una solución de dióxido de azufre en ácido acético en presencia de sales de cobre (I), tales como Cu_2Cl_2 para formar el cloruro de arilo sulfonilo deseado (Hanson, J., Dogne J., *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 3928-3936). El compuesto 17 se hace reaccionar a continuación con amina con la fórmula 18 (en la que R_3 se define en el presente documento) para formar el compuesto Ib.

[0082] El disolvente aprótico de la reacción de condensación puede utilizar diclorometano, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, dicloroetano, éter dietílico, THF, y DMF, se puede utilizar solo o como una mezcla de los mismos, convenientemente a una temperatura en el intervalo de -60 °C a reflujo.

[0083] Una variedad del agente de base puede utilizar piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, metilamina, imidazol, bencimidazol, histidina, e hidruro de sodio, la piridina es preferente, puede utilizarse solo sin disolventes.

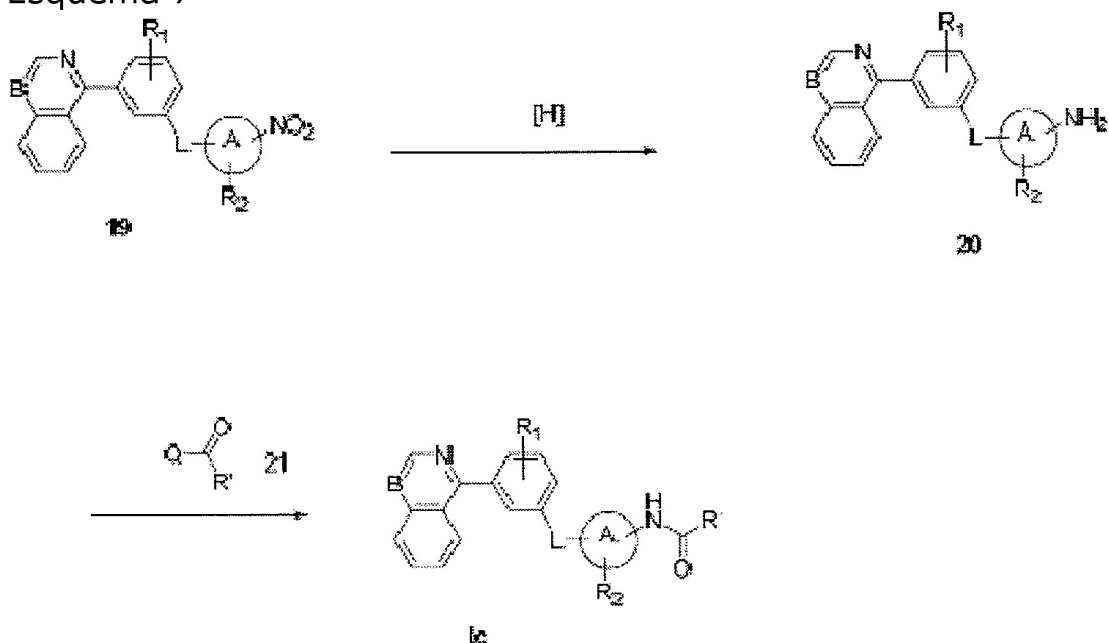
Esquema 6



[0084] En el esquema 7, el compuesto 19 se redujo a amina 20 con el mismo método para la preparación del compuesto 8. En una realización particular, la reacción de reducción se realiza con SnCl_2 a aproximadamente 5 temperatura ambiente. El intermedio 20 se hace reaccionar con un ácido activado 21 (en el que R' representa el alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) sustituido o insustituido, alquenilo, arilo o heteroarilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$)) para proporcionar el compuesto final 1c. En una realización particular, el ácido activado (21) es haluro de ácido (por ejemplo Q es cloruro) o un éster activado (por ejemplo, Q es O-EDC). En una realización particular, la reacción se realiza a aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

10

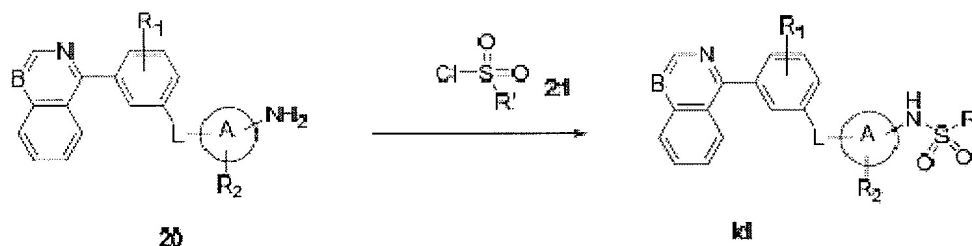
Esquema 7



[0085] El intermedio 20 hace reaccionar con el cloruro de sulfonilo apropiado $\text{R}'-(\text{SO}_2)\text{Cl}$ (21) (en el que R' representa el alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) sustituido o insustituido, alquenilo, arilo o heteroarilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$)) en presencia de una base no nucleófila tal como TEA o diisopropilamina para formar la 1d de sulfonamida deseada (Esquema 8).

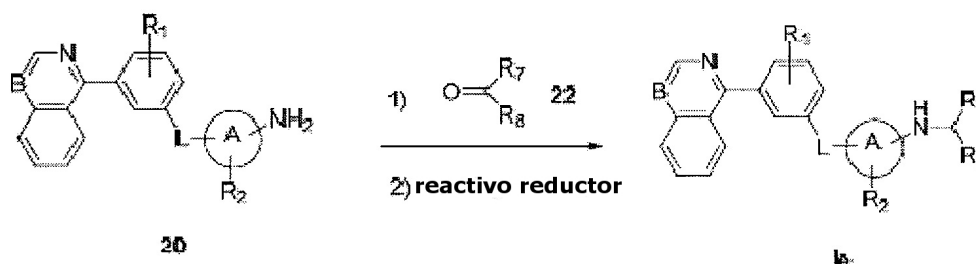
15

Esquema 8



[0086] Como se ilustra en el Esquema 9, la fórmula 1e puede prepararse mediante la reacción de condensación con un aldehído o cetona sustituidos R_7COR_8 (en el que R_7 o R_8 independiente o entre sí representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_{10}) sustituido o insustituido, alquenilo, arilo o heteroarilo), seguido por una reacción de reducción. El disolvente para la reacción de condensación, el reactivo reductor y las condiciones de reducción pueden ser los mismos que para la preparación del compuesto Va.

Esquema 9



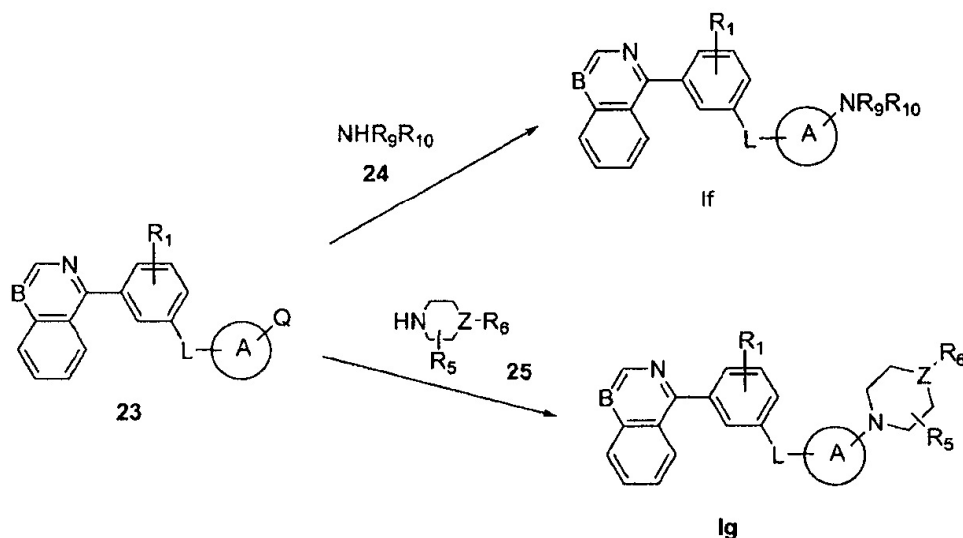
10

[0087] El compuesto 23, una isoquinalina o quinazolina con un grupo heteroarilo sustituido con grupos salientes potenciales (por ejemplo Cl, Br, I, SO_2Me etc.) puede someterse a reacciones de sustitución por tratamiento con nucleófilos, tales como amina 24, R_9NHR_{10} (en la que R_9 o R_{10} independientemente o entre sí representan alquilo (C_1-C_{10}) sustituido o insustituido, alquenilo, o arilo o heteroarilo (C_3-C_7)) o una amina secundaria de fórmula 25 (en la que Z, R_5 y R_6 son como se definen en el presente documento) para obtener compuestos 1f e 1g (Esquema 10), en presencia de un disolvente inerte.

[0088] No existe ninguna restricción particular en cuanto a la naturaleza del disolvente empleado, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos en cierta medida. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, especialmente los hidrocarburos aromáticos y alifáticos, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobencenos; ésteres, tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y dimetil éter de dietilenglicol; cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, metil-isobutil-cetona, isoforona y ciclohexanona; compuestos nitro, que pueden ser nitroalcanos o nitroaranos, tales como nitroetano y nitrobenceno; nitrilos, tales como acetonitrilo y isobutironitrilo; amidas, que pueden ser amidas de ácidos grasos, tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida y triamida hexametilsulfónica; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y sulfolano.

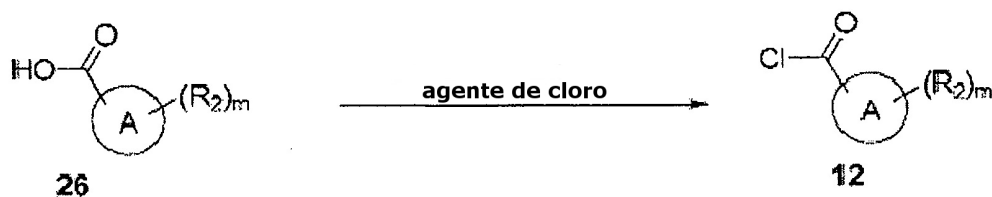
[0089] La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. En general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Esquema 10



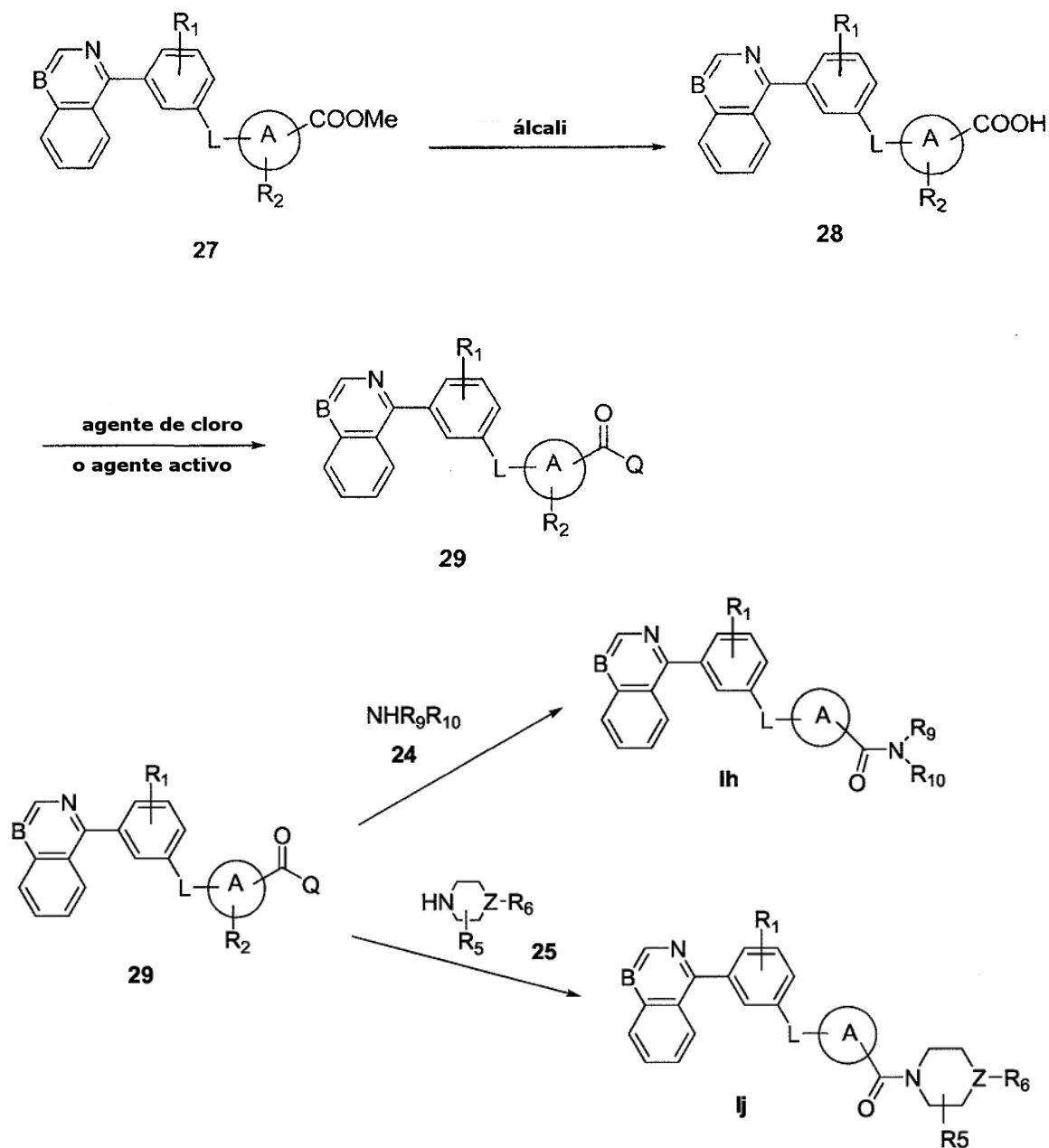
[0090] El Esquema 11 ilustra uno de los métodos para intercambiar el grupo -OH en el grupo -COOH de un ácido carboxílico 26 por un átomo de cloro para fabricar cloruros de acilo de fórmula 12. Puede utilizarse una variedad de agentes de cloro y condiciones de reacción. El óxido de dicloruro de azufre (cloruro de tionilo) puede utilizarse como agente de cloro sin disolvente en condiciones de reflujo (Clayden, J., *Organic Chemistry*. Oxford University Press. 2001, 276-296). Otros agentes que pueden utilizarse incluyen, cloruro de fósforo (V), cloruro de fósforo (III) (Boyd, R; Morrison, R., *Organic chemistry*, 1992, 666-762), cloruro de oxalilo y cloruro cianúrico (Venkataraman, K. y Wagle, D. R, *Tet. Lett.* 1979, 20 (32): 3037-3040). " Igunos ácidos de HCl no durables pueden formar el cloruro de acilo mediante la reacción de " pplye (Taschner, M. J., e-EROS: *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2001).

Esquema 11



[0091] El Esquema 12 ilustra cómo el éster metílico 27 se puede calentar a reflujo con una solución de hidróxido de sodio de tipo álcali diluido, solución de hidróxido de potasio o solución de hidróxido de litio, preferentemente con solución de hidróxido de litio, para formar el ácido de fórmula 28. Se pueden utilizar los disolventes próticos, incluyendo agua, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dioxano, hexametilfosforotriamida y tetrahydrofurano. Preferentemente, el disolvente prótico es una mezcla de tetrahydrofurano y agua. El producto 28 puede hacerse reaccionar además con un agente de cloro, con las mismas condiciones de reacción utilizadas para preparar 12, para formar cloruro de ácido (en el que Q es cloruro), y el producto también puede hacerse reaccionar con EDCI para formar el éster activo (Q es O- EDC). El compuesto 29 puede hacerse reaccionar además con la amina 24 o 25 para formar los compuestos de amida Ih y Ij (Esquema 12).

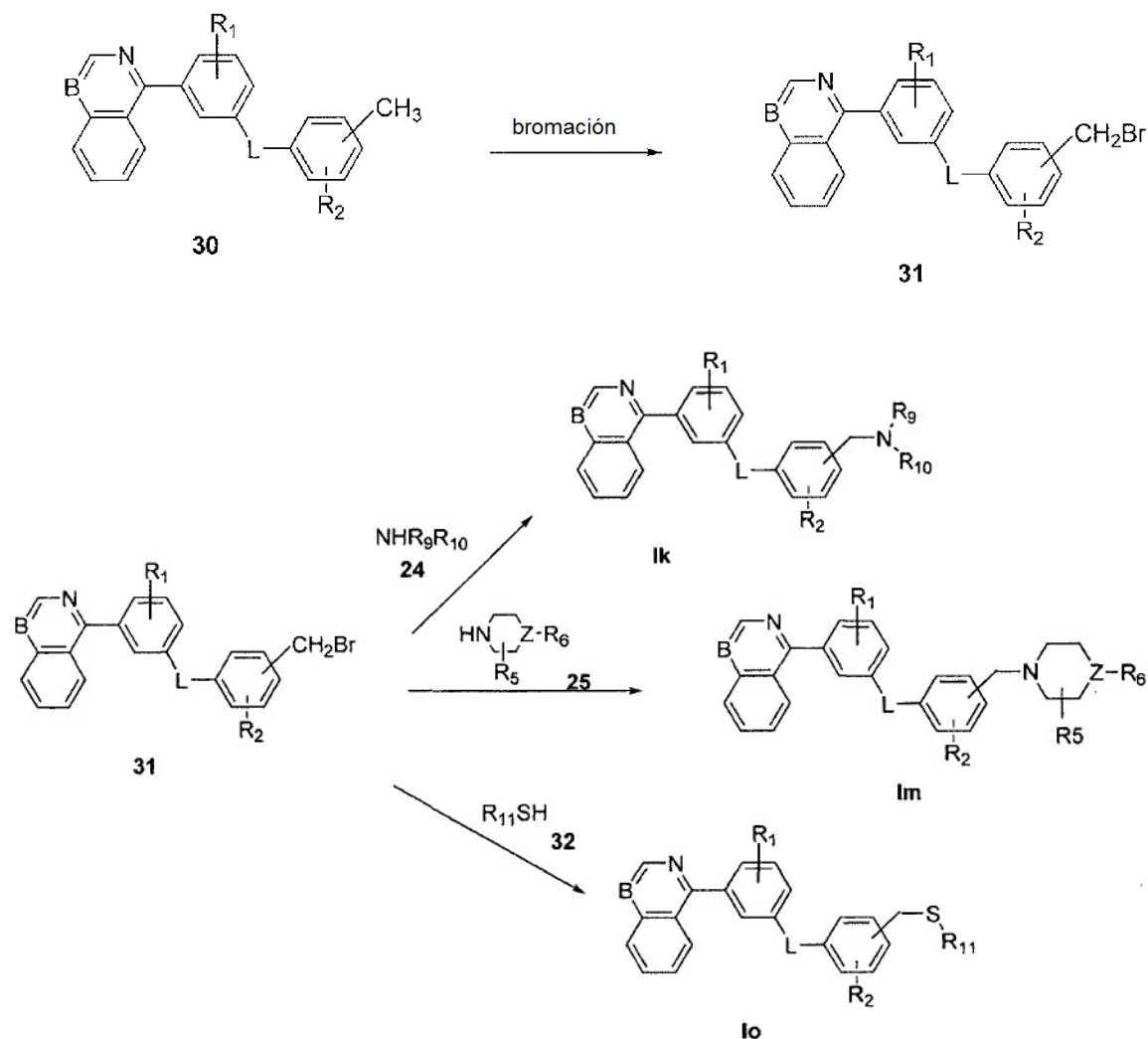
Esquema 12



5 **[0092]** La preparación de los compuestos de fórmula lk, lm, lo en la presente invención pueden llevarse a cabo mediante los métodos conocidos en la materia (por ejemplo, Stephenson, F. M., *Org. Synth.* 1963, 4, 984; Snell, J. M., Weissberger, "., *et al.*, *Org. Synth.* 1955, 3, 788; Greenwood, F. L., *et al.*, *Org. Synth.*, 1963, 4, 108). El compuesto de arilo metileno 30 se combinó con peróxido de benzoilo y N-bromosuccinimida en la solución de " cOH al 5 % en benceno y se calentó para obtener un derivado de bromuro de benilo 31. El compuesto 31 puede hacerse

10 reaccionar con nucleófilos, tales como aminas 24 y 25 (en las que R_5 , R_6 , R_9 y R_{10} son como se definen en el presente documento), y los derivados de tiol $R_{10}SH$ 32 (en los que R_{11} representa alquilo (C_1-C_{10}) sustituido o insustituido, alquenilo, arilo o heteroarilo (C_3-C_7)) para obtener lk, lm y lo en presencia de una base no nucleófila tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, TE" o diisopropiletilamina (Esquema 13).

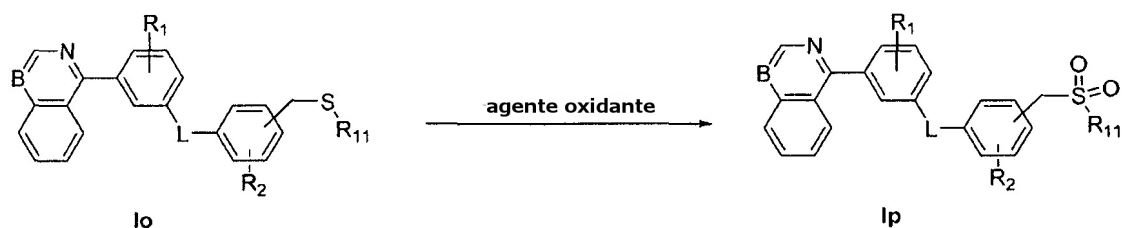
Esquema 13



5 [0093] La preparación de los compuestos con fórmula Ip en la presente invención pueden llevarse a cabo por un método en el que los derivados de tiol (Io) se oxidan en sulfonas (Ip) en presencia de disolventes próticos tales como agua, metanol, y etanol (Esquema 14).

10 [0094] El agente oxidante utilizado puede ser OXONE®, ácido meta-cloroperbenzoico, ácido peroxitrifluoroacético, o peróxido de hidrógeno. Los disolventes adecuados pueden ser cloroformo, diclorometano, benceno, y tolueno mezclado con un disolvente alcohólico, tal como metanol, etanol, isopropanol, o 1-butanol, en particular, etanol. La reacción de oxidación se realiza a temperaturas en el intervalo conveniente de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura ambiente.

Esquema 14



15

[0095] La presente invención proporciona composiciones de materia que son formulaciones de uno o más

fármacos activos y un portador farmacéuticamente aceptable. " este respecto, la invención proporciona una composición para la administración a un sujeto mamífero, que puede incluir un compuesto de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 **[0096]** Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales de ácidos adecuados incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 10 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15 **[0097]** Las sales obtenidas a partir de bases apropiadas incluyen metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amonio y sales N^+ (alquilo C_{1-4})₄. La presente invención también concibe la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos desvelados en el presente documento. Los productos dispersables o solubles en aceite o en agua pueden obtenerse por dicha 20 cuaternización. Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverización para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un reservorio implantado. El término "parenteral" como se utiliza en el presente documento incluye la inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

25 **[0098]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas de mascar, suspensiones o soluciones acuosas.

30 **[0099]** Las composiciones orales pueden contener ingredientes adicionales tales como: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido alginico, almidón de maíz y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; y un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es 35 una cápsula, puede contener además un portador líquido tal como un aceite graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, tal como, por ejemplo, un revestimiento. Por lo tanto, los comprimidos o píldoras pueden revestirse con azúcar, goma laca u otros agentes de revestimiento entérico. Un jarabe puede contener, además de los ingredientes activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes, colorantes y sabores.

40 **[0100]** Los materiales utilizados para preparar estas composiciones diversas deben ser farmacéuticamente o veterinariamente puros y no tóxicos en las cantidades utilizadas.

45 **[0101]** Para los fines de la administración terapéutica parenteral, el ingrediente activo se puede incorporar en una solución o suspensión. Las soluciones o suspensiones pueden incluir también los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o parabenos de metilo; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como el ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad 50 tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis fabricados de vidrio o plástico.

[0102] Las formas farmacéuticas adecuadas para su uso inyectable incluyen soluciones estériles, dispersiones, emulsiones, y polvos estériles. La forma final debe ser estable en condiciones de fabricación y almacenamiento. 55 " demás, la forma farmacéutica final debe protegerse de la contaminación y por tanto debe ser capaz de inhibir el crecimiento de microorganismos tales como bacterias u hongos. Se puede administrar una única dosis intravenosa o intraperitoneal. " Alternativamente, puede utilizarse una infusión lenta a largo plazo o múltiples infusiones diarias a corto plazo, que duran típicamente de 1 a 8 días. Se puede utilizar dosificaciones en días alternos o también una vez cada varios días.

60 **[0103]** Las soluciones estériles inyectables se pueden preparar incorporando un compuesto en la cantidad requerida en uno o más disolventes apropiados a los que pueden añadirse otros ingredientes, enumerados previamente o conocidos por los expertos en la materia, según sea necesario. Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros 65 ingredientes según proceda. Los procedimientos de esterilización, tales como filtración, siguen a continuación.

Típicamente, las dispersiones se realizan incorporando el compuesto en un vehículo estéril que también contiene el medio de dispersión y los otros ingredientes requeridos como se ha indicado previamente. En el caso de un polvo estéril, los métodos preferentes incluyen secado al vacío o liofilización al que se añade cualquier ingrediente requerido.

5

[0104] Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen agua estéril; solución salina, dextrosa; dextrosa en agua o solución salina; productos de condensación de aceite de ricino y óxido de etileno combinando aproximadamente 30 a aproximadamente 35 moles de óxido de etileno por mol de aceite de ricino; ácido líquido; alcoholes inferiores; aceites tales como aceite de maíz; aceite de cacahuete, aceite de sésamo con emulsionantes tales como mono- o di-glicérido de un ácido graso, o un fosfátido, por ejemplo, lecitina; glicoles; polialquilenglicoles; medios acuosos en presencia de un agente de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio; alginato de sodio; poli (vinilpirrolidona); solo o con agentes dispersantes adecuados tales como lecitina; y estearato de polioxietileno. El portador también puede contener adyuvantes tales como agentes conservantes estabilizantes, humectantes, agentes emulsionantes junto con el potenciador de penetración. En todos los casos, la forma final, como se ha indicado, debe ser estéril y debe ser capaz de pasar también fácilmente a través de un dispositivo de inyección tal como una aguja hueca. La viscosidad apropiada puede conseguirse y mantenerse mediante la elección apropiada de disolventes o excipientes. " demás, se puede utilizar el uso de revestimiento molecular o de partículas tales como lecitina, la selección apropiada del tamaño de partícula en las dispersiones, o el uso de materiales con propiedades tensioactivas.

20

[0105] La presente memoria descriptiva desvela también composiciones que contienen derivados de triazina y métodos útiles para la administración *in vivo* de derivados de triazina en forma de nanopartículas, que son adecuados para cualquiera de las vías mencionadas de administración.

[0106] Las patentes estadounidenses N° 5.916.596, 6.506.405 y 6.537.579 enseñan la preparación de nanopartículas a partir de los polímeros biocompatibles, tales como albúmina. La presente memoria descriptiva desvela métodos para la formación de nanopartículas mediante una técnica de evaporación de disolvente de una emulsión de aceite en agua preparada en condiciones de altas fuerzas de cizallamiento (por ejemplo, se somete a ultrasonidos, homogeneización a alta presión, o similares).

30

[0107] " Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

[0108] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse tópicamente, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades oculares, cutáneas o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de esas áreas u órganos.

40

[0109] La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación en supositorio rectal (véase previamente) o en una formulación en enema adecuada. También se pueden utilizar tópicamente parches transdérmicos.

45

[0110] Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. " Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

50

[0111] Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con el pH ajustado o preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con el pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. " Alternativamente, para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

60

[0112] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros solubilizantes o agentes dispersantes convencionales adecuados.

65

[0113] Más preferentemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para la administración oral.

[0114] Según la invención, los compuestos de la invención inhiben la señalización de hedgehog y pueden utilizarse para tratar cánceres asociados con la señalización aberrante de hedgehog, proliferación celular o hiperproliferación, tales como cánceres que incluyen tumores de la cavidad nasal, senos paranasales, nasofaringe, cavidad oral, orofaringe, laringe, hipofaringe, glándulas salivales, y paragangliomas. Los compuestos de la invención también pueden utilizarse para tratar cánceres del hígado y el árbol biliar (particularmente carcinoma hepatocelular), cánceres intestinales, particularmente cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células pequeñas y células no pequeñas, cáncer de mama, sarcomas (incluyendo fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, rhabdoidesarcoma embrionario, leiomiomasarcoma, neurofibrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma sinovial, liposarcoma, y sarcoma alveolar de partes blandas), neoplasias del sistema nervioso central (en particular cáncer cerebral) y linfomas (incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma linfoplasmocitoide, linfoma folicular, linfoma del tejido linfoide asociado a mucosa, linfoma de células del manto, linfoma de células grandes de linaje B, linfoma de Burkitt, y linfoma anaplásico de células grandes de linfocitos T).

[0115] Los compuestos para su uso de la presente invención, cuando se administran solos o en combinación con otros agentes (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos o agentes terapéuticos de proteína descritos a continuación) también son útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos, incluyendo por ejemplo: apoplejía, enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, miocarditis, enfermedad isquémica del corazón, enfermedad de la arteria coronaria, choque cardiogénico, choque vascular, hipertensión pulmonar, edema pulmonar (incluyendo edema pulmonar cardiogénico), derrames pleurales, artritis reumatoide, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, y retinopatías, incluyendo retinopatía diabética y retinopatía del prematuro, enfermedades inflamatorias, restenosis, asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto ("RDS), lupus, fuga vascular, protección contra la lesión por isquemia o reperfusión tal como lesión por isquemia o reperfusión causada durante el trasplante de órganos, inducción de tolerancia en el trasplante; lesión por isquemia o reperfusión seguida de angioplastia; artritis (tal como artritis reumatoide, artritis psoriásica u osteoartritis); esclerosis múltiple; enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; lupus (lupus sistémico eritematoso); enfermedades de injerto contra huésped; enfermedades de hipersensibilidad mediada por linfocitos T, incluyendo hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca); diabetes tipo 1; psoriasis; dermatitis de contacto (debido a la hiedra venenosa); tiroiditis de Hashimoto; síndrome de Sjogren; hipertiroidismo autoinmune, tal como enfermedad de Graves; enfermedad de Addison (enfermedad autoinmune de las glándulas suprarrenales); enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune); alopecia autoinmune; anemia perniciosa; vitiligo; hipopituitarismo autoinmune; síndrome de Guillain-Barré; otras enfermedades autoinmunes; cánceres, incluyendo aquellos en los que se activan o se sobreexpresan quinasas tales como quinasas de la familia Src, tales como carcinoma de colon y timoma o cáncer en los que la actividad de la quinasa facilita el crecimiento del tumor o la supervivencia; glomerulonefritis, enfermedad del suero; urticaria; enfermedades alérgicas tales como alergias respiratorias (asma, fiebre del heno, rinitis alérgica) o alergias de la piel; micosis fungoide; respuestas inflamatorias agudas (como síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto y lesión por isquemia o reperfusión); dermatomiositis; alopecia areata; dermatitis actínica crónica; eczema; enfermedad de Behcet; postulosis plantar; pioderma gangrenoso; síndrome de Sezary; dermatitis atópica; esclerosis sistémica; morfea; isquemia de las extremidades periféricas y enfermedad isquémica de las extremidades; enfermedad ósea tal como osteoporosis, osteomalacia, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, y osteodistrofia renal; síndromes de fuga vascular, incluyendo síndromes de fuga vascular inducida por la quimioterapia o inmunomoduladores tales como IL-2; lesión o traumatismo de la médula espinal o cerebral; glaucoma; enfermedades de la retina, incluyendo la degeneración macular; enfermedad vitreoretiniana; pancreatitis; vasculitis, incluyendo vasculitis, enfermedad de Kawasaki, tromboangiitis obliterante, granulomatosis de Wegener, y enfermedad de Behcet; esclerodermia; preeclampsia; talasemia; sarcoma de Kaposi; y enfermedad de von Hippel Lindau.

[0116] La invención también proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de un mamífero que padece las enfermedades y condiciones previas. La cantidad de los compuestos de la presente invención que se puede combinar con los materiales portadores para producir una composición en una forma de dosificación única variará en función del huésped tratado, el modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones deben formularse de modo que se pueda administrar una dosificación de entre 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

[0117] En un aspecto, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente quimioterapéutico, un agente antiinflamatorio, antihistamínicos, agente quimioterapéutico, inmunomodulador, anticuerpo terapéutico o un inhibidor de la proteína quinasa, por ejemplo, un inhibidor de la tirosina quinasa, a un sujeto en necesidad de tal tratamiento.

[0118] El compuesto para su uso incluye la administración de uno o más de los compuestos de la invención al mamífero aquejado. El compuesto para su uso puede incluir además la administración de un segundo agente activo, tal como un agente citotóxico, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercaladores,

- inhibidores de microtubulina, e inhibidores de la topoisomerasa. El segundo agente activo se puede coadministrar en la misma composición o en una segunda composición. Los ejemplos de segundos agentes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, un fármaco citotóxico tal como acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida;
- 5 amsacrina; anastrozol; antramicina; asparraginas; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; bleomicina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carcelesina; cedefingol; cloranbucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina;
- 10 decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromontanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina-fosfato sódico; etanidazol; aceite etiodizado 131; etopósido; etopósido fosfato; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretidina; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo;
- 15 fosfocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; Oro 198 "u; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofofina; interferón " lfa-2a; interferón " lfa-2b; interferón " lfa-n1; interferón " lfa-n3; interferón Beta-1a; interferón Gamma-lb; ioplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo;
- 20 mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; prednisona; clorhidrato de procabazina; puromicina; clorhidrato de puromicina;
- 25 pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; cloruro de estroncio Sr89, sulofenur; talisomicina; taxano; taxoide; tecogalano sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; clorhidrato de topotecán; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de
- 30 trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorubicina.
- 35 **[0119]** Según la invención, los compuestos y composiciones pueden utilizarse a niveles subcitotóxicos en combinación con otros agentes con el fin de lograr una actividad altamente selectiva en el tratamiento de trastornos no neoplásicos, tales como enfermedad cardíaca, apoplejía y enfermedades neurodegenerativas (Whitesell *et al.*, *Curr Cancer Drug Targets* (2003), 3(5), 349-58).
- 40 **[0120]** Los agentes terapéuticos ejemplares que se pueden administrar en combinación con compuestos de la invención incluyen inhibidores de EGFR, tales como gefitinib, erlotinib, y cetuximab. Los inhibidores de Her2 incluyen canertinib, EKB-569, y GW-572016. También se incluyen los inhibidores de Src, dasatinib, así como Casodex (bicalutamida), tamoxifeno, inhibidores de la quinasa MEK-1, inhibidores de quinasa M" RK, inhibidores de PI3 e inhibidores de PDGF, tales como imatinib, inhibidores de Hsp90, tales como 17-" " G y 17-DM" G. También se
- 45 incluyen los agentes antiangiogénicos y antivascuales que, al interrumpir el riego sanguíneo en los tumores sólidos, dejan a las células cancerígenas inmóviles, privándolas de nutrición. Se puede utilizar también la castración, que deja también a los carcinomas no proliferativos dependientes de los andrógenos. También se incluyen inhibidores de IGF1R, inhibidores del receptor y sin receptor tirosina quinasa, e inhibidores de la integrina.
- 50 **[0121]** La composición farmacéutica y el compuesto para su uso de la presente invención pueden combinar adicionalmente otros agentes terapéuticos de proteínas tales como citoquinas, agentes inmunomoduladores y anticuerpos. Como se utiliza en el presente documento, el término "citoquina" abarca quimioquinas, interleuquinas, linfoquinas, monoquinas, factores estimulantes de colonias, proteínas asociadas a receptores, y fragmentos funcionales de los mismos. Como se utiliza en el presente documento, el término "fragmento funcional" se refiere a
- 55 un polipéptido o péptido que posee función o actividad biológica que se identifica a través de un ensayo funcional definido. Las citoquinas incluyen el polipéptido activador de monocitos y endotelios II (EM" P-II), CSF de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), CSF de granulocitos (G-CSF), CSF de macrófagos (M-CSF), IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12 e IL-13, interferones, y similares, y que se asocian con una alteración biológica morfológica, o fenotípica particular, en una célula o mecanismo celular.
- 60 **[0122]** Otros agentes terapéuticos para la terapia combinatoria incluyen ciclosporinas (por ejemplo, ciclosporina "), CTL" 4 Ig, anticuerpos tales como IC" M-3, receptor anti-IL-2 (" nti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, agentes bloqueadores de la interacción entre CD40 y gp39, tales como anticuerpos específicos para CD40 y para gpn39 (es decir, CD154), proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39
- 65 (CD40lg y CD8gp39), inhibidores tales como los inhibidores de la translocación nuclear, de la función B NF-kappa,

como desoxiespergualina (DSG), inhibidores de la biosíntesis de colesterol, tales como inhibidores de la reductasa HM:G Co" (lovastatina y simvastatina), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (" INE) tales como los inhibidores de ibuprofeno y de la ciclooxigenasa tales como rofecoxib, esteroides tales como prednisona o dexametasona, compuestos de oro, agentes antiproliferativos tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato mofetilo, fármacos citotóxicos tales como azatioprina y ciclofosfamida, inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o sus derivados.

[0123] Cuando otros agentes terapéuticos se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden utilizar por ejemplo en cantidades como se indica en *Physician Desk Reference* (PDR) o como determine de otro modo un experto en la materia.

Ejemplos

[0124] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención.

[0125] Todos los experimentos se realizaron en condiciones anhidras (es decir, disolventes secos) en una atmósfera de argón, salvo que se especifique lo contrario, utilizando un aparato de secado en horno y empleando técnicas convencionales en la manipulación de materiales sensibles al aire. Se saturaron las soluciones acuosas de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) y cloruro de sodio (salmuera).

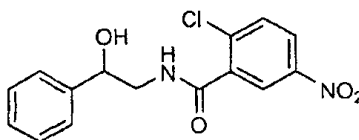
[0126] La cromatografía analítica en capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas gel 60 F254 Merck Kiesel con visualización mediante ultravioleta y/o anisaldehído, muestras de ácido fosfomolíbdico o permanganato de potasio.

[0127] Espectros de RMN: los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H se registraron a 400 MHz. Los datos se presentan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, qn = quinteto, dd = doblete de dobletes, m = multiplete, s = singlete ancho), constante de acoplamiento (J/Hz) e integración. Las constantes de acoplamiento se tomaron y se calcularon directamente a partir de los espectros y están sin corregir.

[0128] CL/espectros de masas: se utilizó ionización por electronebulización (ES+). Se citan el ion precursor protonado (M+H) o ion precursor de sodio (M+Na) o un fragmento de masa más alta. El gradiente analítico consistió en " CN al 10 % en agua que aumenta hasta " CN al 100 % durante 5 minutos a menos que se especifique lo contrario.

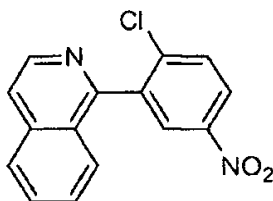
Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

[0129]



[0130] Se añadió una solución de cloruro de 2-cloro-5-nitrobenzoilo (11,70 g, 53,2 mmol) en DCM (66,0 ml) gota a gota a una solución de 2-amino-1-feniletanol (7,30 g, 53,2 mmol) en DCM (200 ml) que contiene trietilamina (7,40 ml, 53,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió con solución de NaHCO_3 saturado y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a continuación a presión reducida. El residuo crudo se volvió a cristalizar a partir de hexano/EtO" c para proporcionar el compuesto deseado (10,76 g, % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,44-7,31 (m, 5H), 6,65 (s a, 1 H), 5,01 (m, 1 H), 3,97 (m, 1 H), 3,56 (m 1 H), 2,68 (d, J = 2,8 Hz, 1 H). EM (IEN): Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{Na}$ 343, encontrada 343 (M+Na) $^+$.

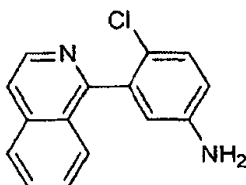
Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

[0131]

5

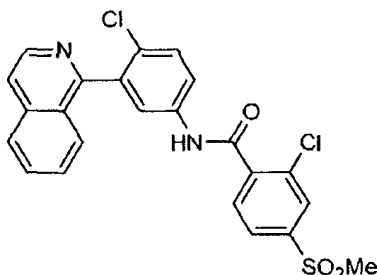
[0132] Una mezcla de 2-cloro-N-(2-hidroxi-2-feniletíl)-5-nitrobenzamida (3,40 g, 10,60 mmol) con POCl₃ (11,86 ml, 127,2 mmol) y P₂O₅ (17,0 g, 119,8 mmol) en tolueno/xileno (265,0 ml, 1:1) se calentó a reflujo durante 2 d. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se vertió en agua con hielo seguido de neutralización con solución de NaOH al 10 %. La mezcla se extrajo con EtO" c y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en N₂SO₄ anhidro y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (hexano/EtO" c 95:5 a 90:10) seguido de recristalización a partir de hexano/EtO" c para proporcionar el compuesto deseado (850 mg, 28 %) como cristales amarillos. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,32 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,95 (m, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,57 (m, 2H). EM (IEN): Calc. para C₁₅H₁₀ClN₂O₂: 285, encontrada 285 (M+H)⁺.

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

20 **[0133]**

[0134] Una mezcla de 2 1-(2-cloro-5-nitrofenil)isoquinolina (785 mg, 2,76 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidrato (2,93 g, 12,97 mmol) en etanol (36,8 ml) se calentó a 70 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se vertió en agua con hielo seguido de neutralización con solución de NaHCO₃ saturado. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtO" c. El filtrado se extrajo con EtO" c y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en N₂SO₄ anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado (650 mg, 92 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,53 (m, 1 H), 7,29 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1 H), 6,76 (m, 2H), 3,76 (s a, 2H). EM (IEN): Calc. para C₁₅H₁₂ClN₂: 255, encontrada 255 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

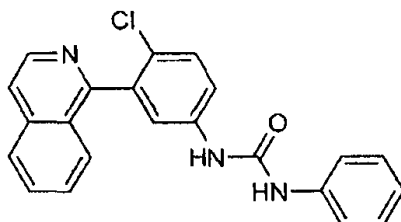
35 **[0135]**

[0136] Se añadió una solución de cloruro de 2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoílo (298 mg, 1,18 mmol) en DCM (3,1 ml) gota a gota a una solución de 4-cloro-3-(isoquinolin-1-il)anilina (100 mg, 0,393 mmol) en DCM (10,0 ml) que contiene piridina (127 µl, 1,57 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió EtO" c y la mezcla se lavó con solución de NaHCO₃ saturado y salmuera, respectivamente. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (hexano/EtO" c 1:1 a 2:3) para proporcionar el compuesto deseado (86 mg, rendimiento del 46 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz,

DMSO- d_6): δ 10,98 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 0,4, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,83 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,58 (m, 1 H), 3,33 (s, 3H). EM (IEN): Calc. para $C_{23}H_{17}Cl_2N_2O_3S$: 471, encontrada 471 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 5 (ejemplo de referencia)

[0137]



10

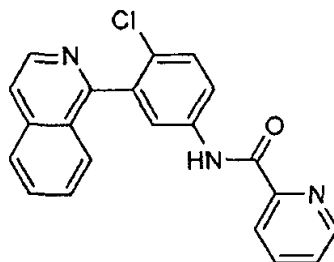
[0138] Se añadió isocianato de fenilo (29 μ l, 0,260 mmol) gota a gota a una solución de 4-cloro-3-(isoquinolin-1-il)anilina (60 mg, 0,236 mmol) en DCM (7,87 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (hexano/EtO" c 7:3 a 1:1) para proporcionar el compuesto deseado (36 mg, rendimiento del 41 %) como un sólido amarillo pálido. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,94 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 0,6, 5,8 Hz, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,64 (m 1 H), 7,56 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,96 (m, 1 H). EM (IEN): Calc. para $C_{22}H_{17}ClN_3O$: 374, encontrada 374 (M+H) $^+$.

15

Ejemplo 6 (ejemplo de referencia)

20

[0139]



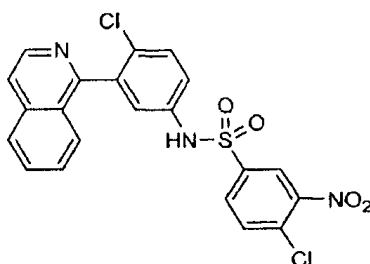
25

[0140] Se añadió sal de HCl de cloruro de picolinoilo (63 mg, 0,354 mmol) a una solución de 4-cloro-3-(isoquinolin-1-il)anilina (45 mg, 0,177 mmol) en DCM (5,90 ml) que contiene trietilamina (99 μ l, 0,708 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió EtO" c y la mezcla se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturado y salmuera, respectivamente. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (hexano/EtO" c 7:3 a 1:1) para proporcionar el compuesto deseado (25 mg, rendimiento del 39 %) como un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,94 (s, 1 H), 8,74 (m, 1H), 8,62 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,16-8,04 (m, 5H), 7,95 (dd, J = 0,8, 5,6 Hz, 1 H), 7,82 (m, 1H), 7,70-7,58 (m, 4H). EM (IEN): Calc. para $C_{21}H_{15}ClN_3O$: 360, encontrada 360 (M+H) $^+$.

30

35 Ejemplo 7 (ejemplo de referencia)

[0141]



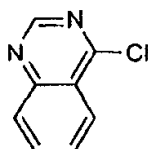
40

[0142] Se añadió una solución de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenceno-1-sulfonilo (50 mg, 0,196 mmol) en DCM

(4,0 ml) gota a gota a una solución de 4-cloro-3-(isoquinolin-1-il)anilina (50 mg, 0,196 mmol) en DCM (9,8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se enfrió con solución de NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con EtO^c. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se trató con DCM para proporcionar el compuesto deseado (69 mg, rendimiento del 74 %) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,08 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,44 (t, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,17 (m, 2H), 8,02 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,95 (m, 1 H), 7,69 (m, 1 H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (d, J = 2,8 Hz, 1 H). EM (IEN): Calc. para C₂₁H₁₄Cl₂N₃O₄S: 474, encontrada 474 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 8 (ejemplo de referencia)

[0143]

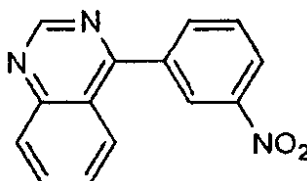


15

[0144] Una mezcla de 4-hidroxiquinazolina (1,20 g, 8,21 mmol) en SOCl₂ (27,4 ml) que contiene DMF (2 gotas) se calentó a reflujo durante 2 h. SOCl₂ se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM. La solución se lavó con solución de NaHCO₃ saturado y salmuera, respectivamente, se secó en Na₂SO₄ anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado (1,19 g, rendimiento del 88 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,06 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,09 (m, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 7,75 (m, 1H). EM (IEN): Calc. para C₈H₆ClN₂: 165, encontrada 165 (M+H)⁺.

Ejemplo 9 (ejemplo de referencia)

25 [0145]

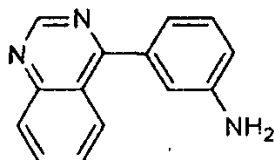


[0146] Una mezcla de 4-cloroquinazolina (658 mg, 4,0 mmol), ácido 3-nitrofenilborónico (935 mg, 5,6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (231 mg, 0,2 mmol) y solución de K₂CO₃ 2 M (4,0 ml, 8,0 mmol) en tolueno (30,0 ml) y etanol (2,0 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtO^c y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (hexano/EtO^c c 10:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto deseado (771 mg, rendimiento del 77 %) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,43 (s, 1 H), 8,69 (m, 1 H), 8,45 (ddd, J = 1,0, 2,4, 8,4 Hz, 1 H), 8,17 (m, 2H), 8,05 (ddd, J = 0,8, 1,2, 2,0 Hz, 1H), 7,99 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,69 (m, 1H). EM (IEN): Calc. para C₁₄H₁₀N₃O₂: 252, encontrada 252 (M+H)⁺.

Ejemplo 10 (ejemplo de referencia)

40

[0147]

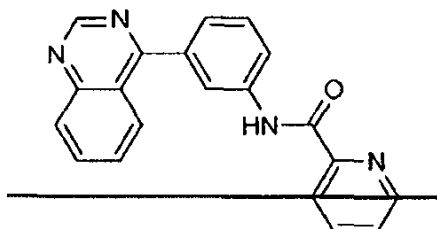


[0148] Una mezcla de 4-(3-nitrofenil)quinazolina (700 mg, 2,79 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidrato (2,83 g, 12,56 mmol) en etanol (37,2 ml) se calentó a 70 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se vertió en agua con hielo seguido de neutralización con solución de NaHCO₃ saturado. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtO^c. El filtrado se extrajo con EtO^c y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro y a continuación se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado (600 mg, 97 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,36 (s, 1

H), 8,19 (m, 1 H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H) 1 7,91 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,34 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 7,09 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 6,88 (ddd, $J = 1,2, 2,4, 8,0$ Hz, 1 H), 3,85 (s, 2H). EM (IEN): Calc. para $C_{14}H_{12}N_3$: 222, encontrada 222 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 11 (ejemplo de referencia)

[0149]



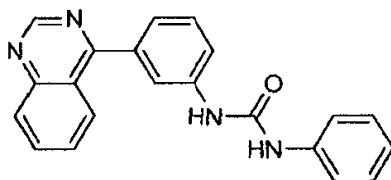
10

[0150] Se añadió sal de HCl cloruro de picolinoilo (60 mg, 0,339 mmol) a una solución de 3-(quinazolin-4-il)anilina (50 mg, 0,226 mmol) en DCM (7,53 ml) que contiene trietilamina (95 μ l, 0,678 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió EtO" c y la mezcla se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturado y salmuera, respectivamente La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (hexano/EtO" c 1:1) para proporcionar el compuesto deseado (39 mg, rendimiento del 53 %) como un sólido rosa claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,94 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,76 (m, 1 H), 8,43 (t, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,24-8,5 (m, 6H), 7,79 (m, 1 H), 7,70 (ddd, $J = 1,6, 4,8, 7,6$ Hz, 1 H), 7,63 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,57 (dt, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1 H). EM (IEN): Calc. para $C_{20}H_{15}N_4O$: 327, encontrada 327 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 12 (ejemplo de referencia)

[0151]



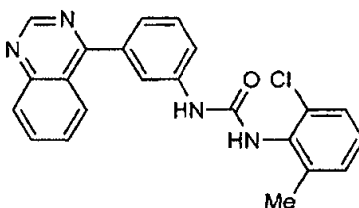
25

[0152] Se añadió isocianato de fenilo (37 μ l, 0,339 mmol) gota a gota a una solución de 3-(quinazolin-4-il)anilina (50 mg, 0,226 mmol) en DCM (7,53 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH 99:1 a 95:5) para proporcionar el compuesto deseado (27 mg, rendimiento del 35 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,36 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,08 (m, 2H), 7,99 (s, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,54 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,28 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H). EM (IEN): Calc. para $C_{21}H_{17}N_4O$: 341, encontrada 341 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 13 (ejemplo de referencia)

[0153]



40

[0154] Se añadió 1-Cloro-2-isocianato-3-metilbenceno (78 μ l, 0,565 mmol) gota a gota a una solución de 3-(quinazolin-4-il)anilina (50 mg, 0,226 mmol) en DCM (7,53 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h. El precipitado se recogió por filtración a presión reducida y se lavó con DCM y hexano para proporcionar el compuesto deseado (57 mg, rendimiento del 65 %) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H

45

(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,34 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,16 (m, 1 H), 8,10 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1 H), 8,05 (m, 2H), 7,98 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 1 H), 7,19 (q, J = 7,6 Hz, 1 H), 2,27 (s, 3H). EM (IEN): Calc. para $C_{22}H_{18}ClN_4O$: 389, encontrada 389 (M+H) $^+$.

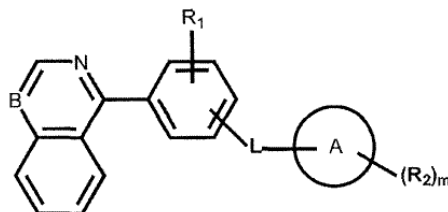
5 Ejemplo 14

Ensayos de inhibición de la señalización de Hedgehog

[0155] *Ensayo de diferenciación de C3H10T1/2 dependiente de Hh*: las células C3H10T1/2 son células progenitoras mesenquimales multipotentes que tienen el potencial de diferenciarse a osteoblastos en la estimulación de la vía Hh. Los osteoblastos producen fosfatasa alcalina sustancial ("P") que puede medirse fácilmente con un ensayo enzimático. En resumen, las células C3H10T1/2 de fibroblastos mesodermos embrionarios de ratón (obtenidas de ATCC Cat# CCL-226) se cultivaron en medios basales MEM (Gibco/Invitrogen) suplementados con FBS inactivado por calor al 10 % (Hyclone), 50 unidades/ml de penicilina, 50 mg/ml de estreptomicina (Gibco/Invitrogen) y 2 mM de glutamina (Gibco/Invitrogen) a 37 °C con CO₂ al 5 % en atmósfera de aire. Las células se disociaron con tripsina al 0,05 % y EDTA al 0,02 % en PBS para el pase y siembra en placas. Las células C3H10T1/2 se sembraron en 96 pocillos con una densidad de 8×10^3 células/pocillo. Las células se cultivaron hasta la confluencia (72 h). Los medios que contienen 5 μ M de 20(S)-hidroxicolesterol y 5 μ M de 22(S)-hidroxicolesterol y/o compuesto se añadieron al comienzo del ensayo y se dejaron durante 72 h. Los medios se aspiraron y las células se lavaron una vez en PBS. La fosfatasa alcalina se midió añadiendo 100 μ l de Tropix CDP-Star con Emerald II (0,4 mM Cat # MS100RY) al pocillo y la placa se incubó a temperatura ambiente en la oscuridad durante una hora. Las placas se leyeron en un lector de placas Envision a 405 nm. El porcentaje de inhibición con respecto a la concentración del compuesto se representó utilizando el software gráfico Prism en un gráfico semilogarítmico y las CE₅₀ se determinaron mediante análisis de regresión no lineal con una ecuación logística de cuatro parámetros.

[0156] La presente invención se dirige también a los siguientes ítems.

1. Un compuesto como se muestra en la Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

B es N o CH;

R₁ representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo, alquenoilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, cicloalquilo o un heterociclo;

L es oxígeno, NR₃, NR₃CO, NR₃SO, NR₃SO₂, SO₂NR₃; NR₃CONH, NR₃CSNH, CONR₃, CSNR₃, NR₃CHR₄, NR₃PO o NR₃PO(OH);

El anillo " es arilo, heterociclo, heteroarilo;

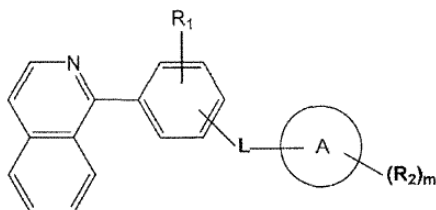
R₂ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, acilo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo o sulfonamida;

o R₂ es arilo, heterociclo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, acilo, alquilo, alcanoilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo y sulfonamida.

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

m es 0-4.

2. Un compuesto como se muestra en la Fórmula (Ia)

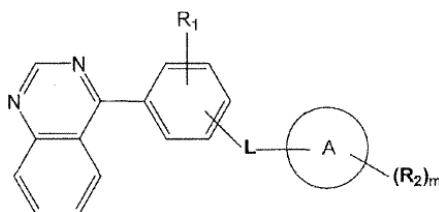


(Ia)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

" , R_1 , R_2 , L y m son como se definen en el ítem 1.

3. Un compuesto como se muestra en la Fórmula (Ib)



(Ib)

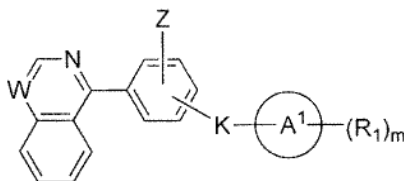
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

" , R_1 , R_2 , L, y m son como se definen en el artículo 1.

4. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

(todos los ejemplos de estructuras).

5. Un compuesto como se muestra en la Fórmula ("):



(A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

K se selecciona entre $NR_3C(O)$, $C(O)NR_3$, NR_3SO_2 , SO_2NR_3 , y $NR_4C(O)NR_5$;

"¹ se selecciona entre arilo, heterociclilo, y heteroarilo;

R_1 se selecciona entre H, halo, nitro, $-OR_4$, alquilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 ;

m = 0-4;

R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 ;

W se selecciona entre CH y N;

Z se selecciona entre H, halo, y alquilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR_4R_5$, $-OR_4$, y ciano.

6. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del ítem 5, en el que:

K se selecciona entre $\text{NR}_3\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_3$, NR_3SO_2 , SO_2NR_3 , y $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NR}_5$;

R^1 se selecciona entre fenilo y piridilo;

R^1 se selecciona entre H, halo, nitro, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

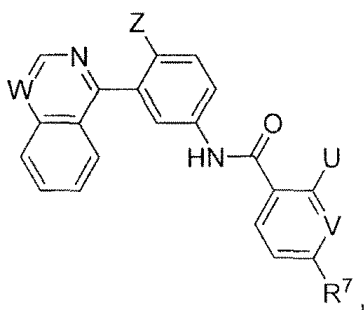
$m = 0\text{-}4$;

R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

W se selecciona entre CH y N;

Z se selecciona entre H, halo, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

7. Un compuesto como se muestra en la Fórmula (B):



(B)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R_7 se selecciona entre heterociclilo, haloalquilo, $\text{NR}_3\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $\text{NR}_3\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, $\text{NR}_3\text{C}(\text{O})[\text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_4)]_n\text{O}[\text{C}(\text{O})]_p\text{R}_4$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}_3$, $\text{NR}_3\text{SO}_2\text{R}_4$, $\text{NR}_3\text{C}(\text{O})\text{-Q-R}_4$, y $\text{N}(\text{OR}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}_4$;

n es 1-2;

p es 0 ó 1;

Q es heterociclilo;

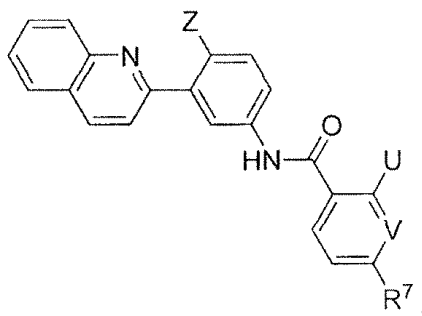
U se selecciona entre H, halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{-NR}_4\text{R}_5$, -OR_4 , y ciano;

V se selecciona entre CH y N;

W se selecciona entre CH y N;

Z se selecciona entre H, halo, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

8. Un compuesto como se muestra en la Fórmula (C):



(C)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

10 R₇ se selecciona entre heterociclilo, haloalquilo, NR₃C(O)R₄, NR₃C(O)NR₄R₅, NR₃C(O)[C(R₃)(R₄)]_nO[C(O)]_pR₄, (CH₂)_nSO₂R₃, NR₃SO₂R₄, NR₃C(O)-Q-R₄, y N(OR₃)C(O)R₄; n es 1-2;

p es 0 o 1;

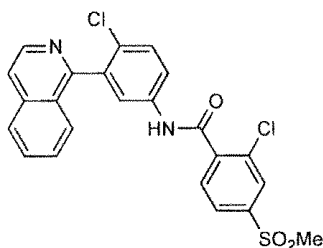
15 Q es heterociclilo;

U se selecciona entre H, halo, alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR₄R₅, -OR₄, y ciano;

20 V se selecciona entre CH y N;

Z se selecciona entre H, halo, y alquilo C₁-C₆.

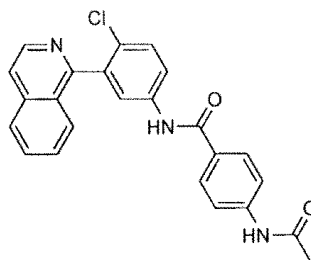
9. El compuesto del ítem 7, en el que el compuesto es como se muestra en la Fórmula (i):



(i).

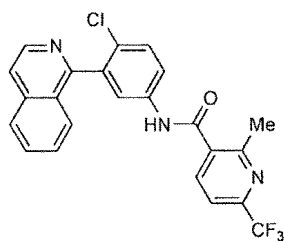
25

10. El compuesto del ítem 7, en el que el compuesto es como se muestra en la Fórmula (ii):



(ii).

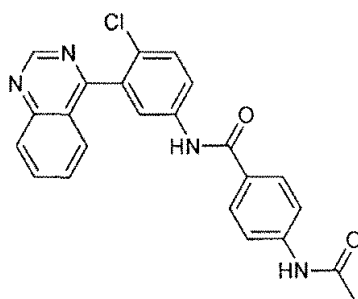
11. El compuesto del ítem 7, en el que el compuesto es como se muestra en la Fórmula (iii):



(iii).

5

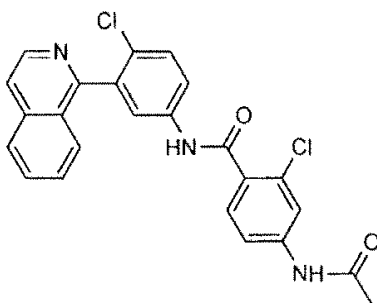
12. El compuesto del ítem 7, en el que el compuesto es como se muestra en la Fórmula (iv):



(iv).

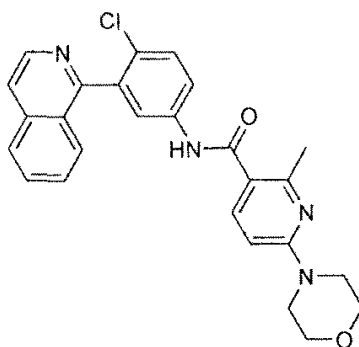
10

13. El compuesto del ítem 7, en el que el compuesto es como se muestra en la Fórmula (v):



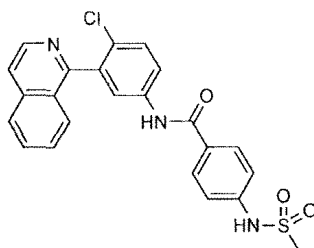
(v).

14. El compuesto del ítem 7, en el que el compuesto es como se muestra en la Fórmula (vi):



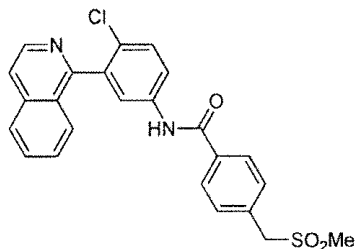
(vi).

5 15. El compuesto del ítem 7, en el que el compuesto es como se muestra en la Fórmula (vii):



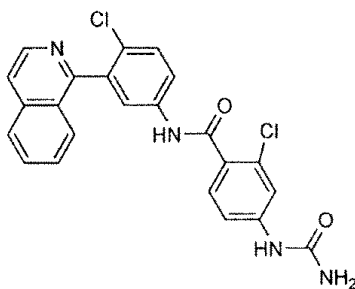
(vii).

10 16. El compuesto del ítem 7, en el que el compuesto es como se muestra en la Fórmula (viii):



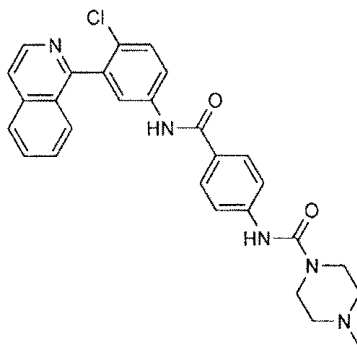
(viii).

17. El compuesto del ítem 7, en el que el compuesto es como se muestra en la Fórmula (ix):



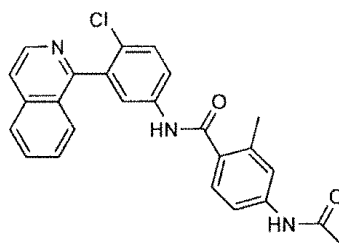
(ix).

18. El compuesto del ítem 7, en el que el compuesto es como se muestra en la Fórmula (x):



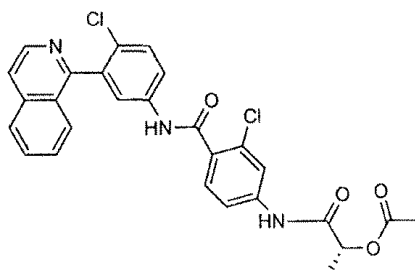
(x).

5 19. El compuesto del ítem 7, en el que el compuesto es como se muestra en la Fórmula (xi):



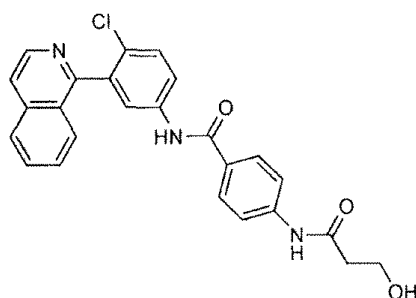
(xi).

10 20. El compuesto del ítem 7, en el que el compuesto es como se muestra en la Fórmula (xii):



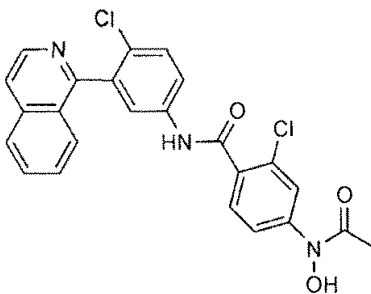
(xii).

21. El compuesto del ítem 7, en el que el compuesto es como se muestra en la Fórmula (xiii):



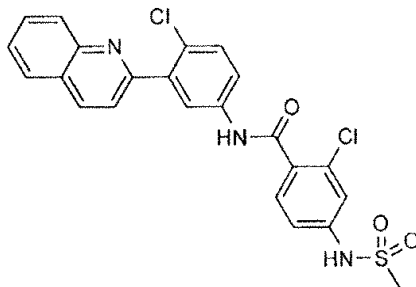
(xiii).

22. El compuesto del ítem 7, en el que el compuesto es como se muestra en la Fórmula (xiv):



(xiv).

5 23. El compuesto del ítem 8, en el que el compuesto es como se muestra en la Fórmula (xv):



(xv).

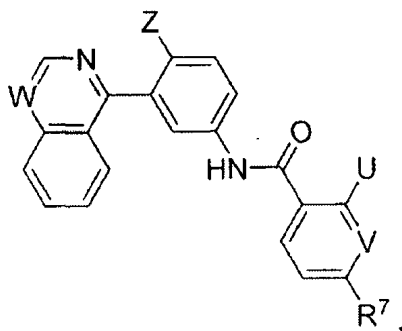
10 24. Un procedimiento para preparar un compuesto de uno cualquiera de los ítems 1 a 23 o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas cristalinas, sales y diastereómeros individuales de los mismos.

15 25. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de uno cualquiera de los ítems 1 a 23 o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas cristalinas, sales y diastereómeros individuales de los mismos, y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 26. Uso de un compuesto de uno cualquiera de los ítems 1 a 23 para el tratamiento de una animal que padece uno o más de un tumor de los senos paranasales, nasofaringe, cavidad oral, orofaringe, laringe, glándulas salivales, piel, hígado, vesícula biliar y árbol biliar, esófago, estómago, intestino, páncreas, riñón, vejiga, cuello uterino, ovario, pulmón, mama, próstata, cerebro, tejido conectivo, leucemia, linfomas o melanoma.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto como se muestra en la Fórmula (B):



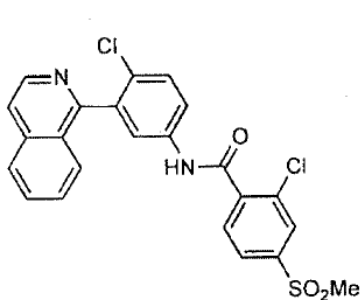
(B)

5

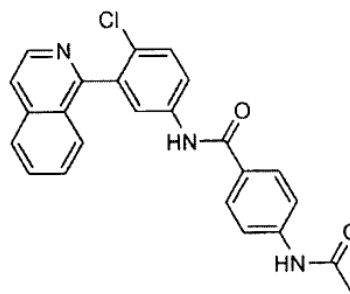
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- 10 R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;
R₇ se selecciona entre heterociclilo, haloalquilo, NR₃C(O)R₄, NR₃C(O)NR₄R₅,
NR₃C(O)[C(R₃)(R₄)]_nO[C(O)]_pR₄, (CH₂)_nSO₂R₃, NR₃SO₂R₄, NR₃C(O)-Q-R₄, y N(OR₃)C(O)R₄;
n es 1-2;
p es 0 ó 1;
Q es heterociclilo;
15 U se selecciona entre H, halo, alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR₄R₅, -OR₄ y ciano;
V se selecciona entre CH y N;
W es CH;
Z se selecciona entre H, halo y alquilo C₁-C₆.

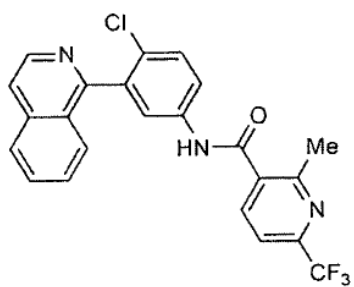
20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es como se muestra en las Fórmulas (i) a (iii) y (v) a (xiv):



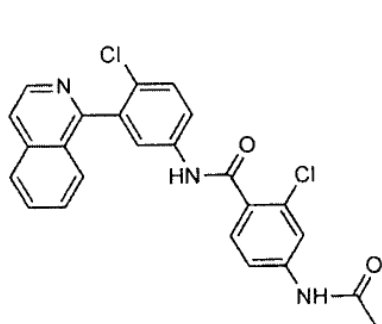
(i)



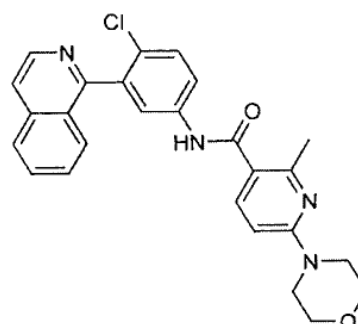
(ii)



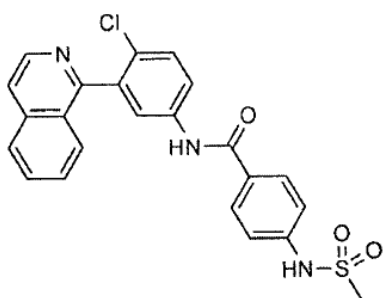
(iii)



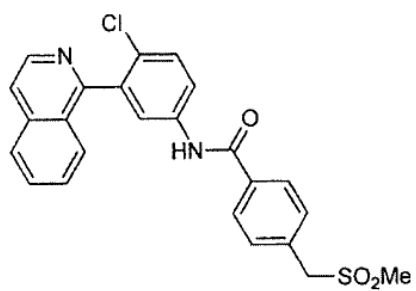
(v)



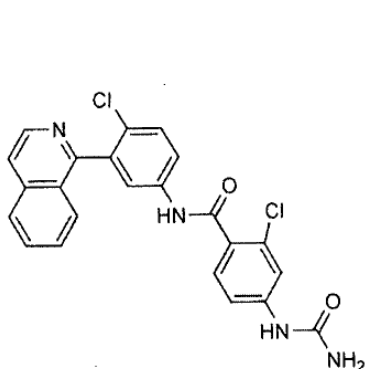
(vi)



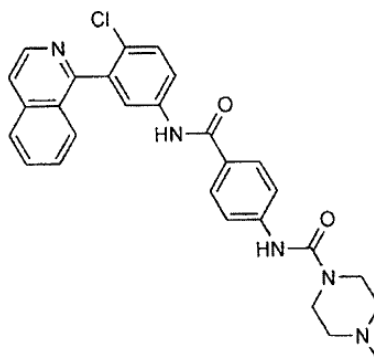
(vii)



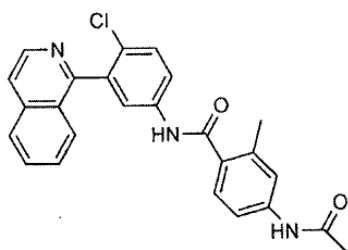
(viii)



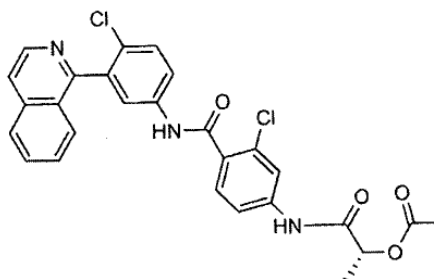
(ix)



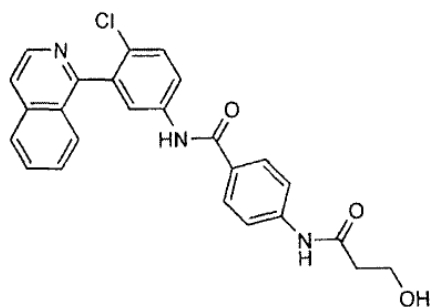
(x)



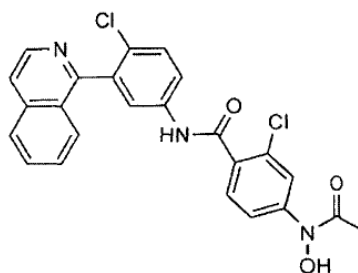
(xi)



(xii)



(xiii)



(xiv)

5

3. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas cristalinas, sales y diastereómeros individuales de los mismos, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10

4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 para su uso en el tratamiento de un animal que padece uno o más de un tumor de los senos paranasales, nasofaringe, cavidad oral, orofaringe, laringe, glándulas salivales, piel, hígado, vesícula biliar y árbol biliar, esófago, estómago, intestino, páncreas, riñón, vejiga, cuello uterino, ovario, pulmón, mama, próstata, cerebro, tejido conectivo, leucemia, linfomas o melanoma.