



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 332 319**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04790407 .3**  
96 Fecha de presentación : **14.10.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1682548**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

54 Título: **Piridopirimidinona para el tratamiento de enfermedades cancerígenas.**

30 Prioridad: **13.11.2003 DE 103 52 979**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.02.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.02.2010**

73 Titular/es: **Merck Patent GmbH**  
**Frankfurter Strasse 250**  
**64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es: **Hölzemann, Günter;**  
**Crassier, Helene;**  
**Ackermann, Karl-August;**  
**Stähle, Wolfgang;**  
**Jonczyk, Alfred;**  
**Rautenberg, Wilfried;**  
**Mitjans, Francesc;**  
**Rosell-Vives, Elisabet;**  
**Adan, Jaume y**  
**Soler Riera, Marta**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 332 319 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

Piridopirimidinona para el tratamiento de enfermedades cancerígenas.

5 La presente invención se basa en la tarea de hallar nuevos compuestos con características valiosas, especialmente aquellas que pueden ser utilizadas para la obtención de medicamentos.

10 La presente invención comprende compuestos y la utilización de compuestos en los cuales juega un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas, especialmente, de las tirosinquininas y/o serin/treoninquininas, asimismo, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como la utilización de los compuestos para el tratamiento de enfermedades asociadas a la quinasa.

15 Individualmente, la presente invención comprende compuestos de la fórmula I, que inhiben, regulan y/o modulan la trasducción de señales de las tirosinquininas, que contienen estos compuestos, así como procedimientos para su utilización para el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la tirosinquinina, como angiogénesis, cáncer, surgimiento, crecimiento y expansión de tumores, arterioesclerosis, enfermedades oculares, como la degeneración macular debido al envejecimiento, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades infecciosas, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, queloides de lesiones, rechazo de órganos transplantados, afecciones metabólicas y del sistema inmune, también enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes y afecciones de los vasos sanguíneos, también, inestabilidad y permeabilidad y similares en mamíferos.

20 En el caso de las tirosinquininas se trata de una clase de enzimas con, al menos, 400 miembros, que catalizan la transmisión del fosfato terminal del adenosintrifosfato (fosfato gamma) en radicales de tirosina en sustratos protéicos. Se supone que las tirosinquininas juegan un papel importante en la trasducción de señales en diferentes funciones celulares a través de la fosforilización a nivel de sustratos. A pesar de que los mecanismos exactos de la trasducción de señales aún no son claros, se demostró que las tirosinquininas son factores importantes de la proliferación celular, la carcinogénesis y la diferenciación celular. Las tirosinquininas se pueden clasificar en tirosinquininas receptoras y tirosinquininas citosólicas. Las tirosinquininas receptoras presentan una parte extracelular, una parte transmembranosa y una parte intracelular, mientras que las tirosinquininas citosólicas se encuentran exclusivamente intracelularmente. (véase Reviews, de Schlessinger y Ullrich, *Neuron* 9, 383-391 (1992) y 1-20 (1992)). Las tirosinquininas receptoras consisten en una gran cantidad de receptores transmembranosos con diferentes efectos biológicos. Se han identificado alrededor de 20 diferentes subfamilias de tirosinquininas receptoras. Una subfamilia de la tirosinquinina, denominada subfamilia HER, consiste en EGFR, HER2, HER3 y HER4. Entre los ligandos de esta subfamilia de receptores se halla el factor de crecimiento epitelial, TGF- $\alpha$ , anfregulina, HBEGF, betacelulina y heregulina. La subfamilia de la insulina, entre la que se encuentran INS-R, IGF-IR e IR-R, representan otra subfamilia de estas tirosinquininas receptoras. La subfamilia de PDGF comprende receptores  $\alpha$  y  $\beta$  de PDGF, CSFIR, c-kit y FLK-II. Además existe la familia de FLK, conformada por el receptor con dominio inserto-quinasa (KDR), la quinasa de hígado fetal-1 (FLK-1), la quinasa de hígado fetal-4 (FLK-4) y la tirosinquinina tipo fms-1 (flt-1). Las familias PDGF y FLK usualmente se discuten de manera conjunta debido a las similitudes entre ambos grupos. Para una discusión más precisa de las tirosinquininas receptoras, véase el trabajo de Plowman *et al.*, *DN & P* 7(6):334-339, 1994, al que se hace referencia. Entre las RTK (tirosin-quininas receptoras) también se cuentan las TIE2 y sus ligandos angiopoietina 1 y 2. Entretanto, se han hallado cada vez más homólogos de estos ligandos, cuya acción aún no ha sido demostrada claramente de manera individualizada. Como homólogo de TIE2 se conoce TIE1. Las TIE RTK se expresan selectivamente en células endoteliales y su acción se encuentra en los procesos de angiogénesis y maduración de vasos sanguíneos. Por ello, pueden ser un objetivo valioso, especialmente, en el caso de afecciones del sistema circulatorio y en el caso de patologías en las cuales pueden ser utilizados e, incluso, modificados los vasos. Además de impedir la neovascularización y la maduración de vasos, también la estimulación de neovascularizaciones puede ser un objetivo valioso para las sustancias activas. Se hace referencia a los trabajos generales sobre angiogénesis, desarrollo tumoral y emisión de señales de quinasa de

50 G. Breier *Placenta* (2000) 21, Suppl A, *Trophoblast Res* 14, S11-S15

F. Bussolino *et al. TIBS* 22, 251-256 (1997)

55 G. Bergers & L.E. Benjamin *Nature Rev Cancer* 3, 401-410 (2003)

P. Blume-Jensen & Hunter *Nature* 411, 355-365 (2001)

M. Ramsauer & P. D'Amore *J. Clin. Invest.* 110, 1615-1617 (2002)

60 S. Tsigkos *et al. Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 933-941 (2003)

65 Los ejemplos de inhibidores de quinasa que ya fueron evaluados en la terapia cancerígena pueden ser tomados de L.K. Shawyer *et al. Cancer Cell* 1, 117-123(2002) und D. Fabbro & C. Garcia-Echeverria *Current Opin. Drug Discovery & Development* 5, 701-712 (2002).

La tirosinquinasa citosólica también consiste en una gran cantidad de subfamilias, entre ellas, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, y LIMK. Cada una de estas subfamilias, a su vez, está subdividida en diferentes receptores. Por ejemplo, la subfamilia Src representa una de las mayores subfamilias. Comprende Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr y Yrk. La subfamilia enzimática Src se asoció con la oncogénesis. Para una discusión más precisa de las tirosinquinasa citosólicas, véase el trabajo de Bolen *Oncogene*, 8:2025-2031 (1993), al que se hace referencia. Tanto las tirosinquinasa receptoras como así también las tirosinquinasa citosólicas participan de las vías de transmisión de señales de la célula, que produce diferentes estados de afección, entre ellas, cáncer, psoriasis y reacción hiperinmune. Se ha propuesto que diferentes tirosinquinasa receptoras, así como los factores de crecimiento vinculados a ellas, juegan un papel en la angiogénesis, a pesar de que algunas podrían estimular indirectamente la angiogénesis (Mustonen y Alitalo, *J. Cell Biol.* 129:895-898, 1995). Una de estas tirosinquinasa receptoras es la quinasa de hígado fetal 1, también denominada FLK-1. El análogo humano de FLK-1 es el receptor con dominio inserto-quinasa KDR, que también es conocido como el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2 o VEGFR-2, dado que VEGF provoca uniones de alta afinidad. Finalmente, la versión de ratas de este receptor también se denominó NYK (Oelrichs *et al.*, *Oncogene* 8(1):11-15, 1993). VEGF y KDR representan un par de receptores de ligandos que cumplen una función esencial en la proliferación de las células endoteliales vasculares y en la formación y el nacimiento de vasos sanguíneos, denominada vasculogénesis o angiogénesis. La angiogénesis se caracteriza por una actividad extremadamente intensa del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El VEGF en realidad consiste en una familia de ligandos (Klagsburn und D'Amore, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 7:259-270, 1996). El VEGF une el receptor de tirosinquinasa transmembranoso, de alta afinidad KDR y la tirosinquinasa emparentada, de tipo fms-1, también conocida por la denominación Flt-1 o receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1 (VEGFR-1). A partir de pruebas de cultivos celulares y knockout de genes se desprende que cada receptor contribuye a diferentes aspectos de la angiogénesis. El KDR provoca la función mitógena de VEGF, mientras que Flt-1 aparentemente modula las funciones no mitógenas, como aquellas vinculadas con la adhesión celular. Por ello, una inhibición del KDR modula el nivel de la actividad mitógena de VEGF. Se demostró que el crecimiento tumoral es influenciado por la acción antiangiogénica de los antagonistas de los receptores VEGF (Kim *et al.*, *Nature* 362, S. 841-844, 1993). Se identificaron tres receptores PTK (proteínas tirosinquinasa) para VEGFR: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 o KDR) y VEGFR-3 (Flt-4). Es de especial interés el VEGFR-2.

Los tumores sólidos pueden ser tratados con inhibidores de tirosinquinasa, dado que estos tumores dependen de la angiogénesis para la formación de vasos sanguíneos requeridos para estimular su crecimiento. Entre estos tumores sólidos se encuentran la leucemia monocitaria, carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe y pulmonar. Otros ejemplos son los carcinomas en los cuales se observa una hiperexpresión o activación de oncógenos activadores de Raf (por ejemplo, K-ras, erb-B). Entre estos carcinomas se hallan los carcinomas de páncreas y el carcinoma de mama. Las sustancias inhibidoras de estas tirosinquinasa son por ello adecuadas para la prevención y el tratamiento de enfermedades proliferativas condicionadas por estas enzimas. La actividad angiogénica de VEGF no está limitada a tumores. El VEGF es responsable de la retinopatía diabética, o de la actividad angiogénica cerca de la retina. Este crecimiento vascular en la retina provoca un debilitamiento visual y finalmente, la ceguera. El nivel de VEGF-mRNA y de proteína en el ojo se incrementa debido a afecciones como la oclusión de venas de la retina en primates, así como en el caso de un nivel reducido de pO<sub>2</sub> en la rata, que provocan neovascularizaciones. Los anticuerpos monoclonales anti-VEGF, inyectados intraocularmente, o los inmunocombinados de receptores VEGF, inhiben la neovascularización en el ojo, tanto en el modelo de primates como así también en el modelo de roedores. Independiente del motivo de la inducción del VEGF en la retinopatía diabética humana, la inhibición del VEGF ocular es adecuada para el tratamiento de esta enfermedad. La expresión VEGF también está fuertemente incrementada en las regiones hipóxicas de tumores de animales y humanos junto a zonas de necrosis. El VEGF además es regulado hacia arriba por la expresión de los oncógenos ras, raf, src y mutantes p53 (que son todos significativos en el combate de cáncer). Los anticuerpos monoclonales anti-VEGF inhiben el crecimiento de tumores humano en la rata sin pelo. A pesar de que las mismas células tumorales en el cultivo continúan expresando VEGF, los anticuerpos no reducen su tasa de división celular. Es decir, el VEGF proveniente de tumores no actúa como factor autocrino mitógeno. El VEGF contribuye, por ello, al crecimiento tumoral *in vivo*, ya que estimula la angiogénesis por su actividad paracrina citogénica y de quimiotaxis de células endoteliales vasculares. Estos anticuerpos monoclonales también inhiben el crecimiento de carcinomas humanos de colon típicamente menos vascularizados en ratas sin timo y reducen la cantidad de tumores originados a partir de células inoculadas. La expresión de un constructo de unión de VEGF de Flk-1, Flt-1, del homólogo receptor KDR de rata, acortada para la extracción del dominio de tirosinquinasa citoplasmático, conservando, sin embargo, un ancla a la membrana, prácticamente detiene en los virus el crecimiento del glioblastoma transplantable en la rata, posiblemente, debido al mecanismo dominante negativo de la formación de heterodimer con receptores de VEGF de células endoteliales transmembranosas. Las células madre embrionales que en la rata sin pelo usualmente crecen en forma de tumores sólidos, no forman ningún tumor comprobable en el caso del knockout de ambos alelos VEGF. A partir de estos datos en conjunto se desprende la función del VEGF en el crecimiento de tumores sólidos. La inhibición de KDR o Flt-1 participa de la angiogénesis patológica, y estos receptores son adecuados para el tratamiento de enfermedades en las cuales la angiogénesis es una parte de la patología completa, por ejemplo, inflamación, vascularización diabética de la retina así como diferentes formas de cáncer, dado que se conoce que el crecimiento de tumores depende de la angiogénesis (Weidner *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 324, S. 1-8, 1991).

En el caso de la Angiopoietina 1 (Ang1), un ligando para la tirosinquinasa receptora TIE-2 específica endotelial, se trata de un nuevo factor angiogénico (Davis *et al.*, *Cell*, 1996, 87:1161-1169; Partanen *et al.*, *Mol. Cell Biol.*, 12: 1698-1707 (1992); patentes estadounidenses n° 5 521 073; 5 879 672; 5 877 020; y 6 030 831). Las siglas TIE significan "tyrosine-kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains" o "tirosina quinasa con

dominios de homología a la inmunoglobulina y al factor de crecimiento epidérmico". TIE se utiliza para la identificación de una clase de tirosinquinasa receptoras que se expresan exclusivamente en células endoteliales vasculares y células tempranas hemopoiéticas. Las quinasa receptoras TIE están caracterizadas, habitualmente, por la presencia de un dominio similar a EGF y a un dominio similar a la inmunoglobulina (IG), compuesto por unidades extracelulares de pliegue, estabilizadas a través de enlace puente disulfuro entre las cadenas (Partanen *et al* Curr. Topics Microbiol. Immunol., 1999, 237:159-172). A diferencia de VEGF, que ejerce su función en los estadios tempranos del desarrollo vascular, Ang1 y su receptor TIE-2 actúan en los estadios tardíos en el desarrollo vascular, es decir, durante la modificación de los vasos (la modificación se refiere a la formación de un lumen vascular) y maduración (Yancopoulos *et al*, Cell, 1998, 93:661-664; Peters, K.G., Circ. Res., 1998, 83(3):342-3; Suri *et al*, Cell 87, 1171-1180 (1996)).

Como consecuencia, se esperaría que una inhibición de TIE-2 interrumpiera la conversión y maduración de un nuevo sistema vascular iniciado por angiogénesis y, por ello, se interrumpiría el proceso de angiogénesis. Además, una inhibición en el punto de unión del dominio quinasa de VEGFR-2 bloquearía la fosforilización de radicales de tirosina y serviría para interrumpir la iniciación de la angiogénesis. Por ello podemos suponer que la inhibición de TIE-2 y/o VEGFR-2 impide la angiogénesis tumoral y serviría para retardar el crecimiento tumoral o eliminarlo completamente. Correspondientemente, se podría poner a disposición un tratamiento de cáncer y otras afecciones con una consecuente angiogénesis inadecuada.

La presente invención se orienta al procedimiento para la regulación, modulación o inhibición de TIE-2 para la prevención y/o el tratamiento de afecciones en relación con una actividad de TIE-2 no regulada o perturbada. Los compuestos de la fórmula I también se pueden utilizar, especialmente, para el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Además, los compuestos de la fórmula I pueden ser utilizados en el caso de ciertas quimioterapias de cáncer para brindar efectos aditivos o sinérgicos y/o pueden ser utilizados para reactivar la efectividad de ciertas quimioterapias y radiaciones de cáncer.

Además, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse para el aislamiento y el análisis de la actividad o expresión de TIE-2. Además, son especialmente adecuados para la utilización en procedimientos de diagnóstico para afecciones en relación con la actividad de TIE-2 no regulada o perturbada.

La presente invención se orienta, además, al procedimiento para la regulación, modulación o inhibición de VEGFR-2 para la prevención y/o el tratamiento de afecciones en relación con una actividad de VEGFR-2 no regulada o perturbada.

La presente invención comprende, además, compuestos de la fórmula I como inhibidores de quinasa Raf.

La fosforilización de proteína es un proceso fundamental para la regulación de funciones celulares. El efecto coordinado de la proteína quinasa y de los fosfatasos controla los grados de fosforilización y, consecuentemente, la actividad de proteínas diana específicas. Uno de los roles predominantes de la fosforilización de proteína es durante la trasducción de señales, cuando las señales extracelulares son amplificadas y propagadas por una cascada de eventos de fosforilización y desfosforilización de proteína, por ejemplo, en el recorrido p21ras/raf.

El gen p21ras fue descubierto como un oncógeno de los virus de sarcoma de Harvey y Kirsten en ratas (H-Ras o K-Ras). En el caso de los humanos se relacionaron mutaciones características en genes celulares Ras (c-Ras) con muchos tipos diferentes de cáncer. De estos alelos mutantes, que activan constitutivamente la Ras, se demostró que transforman en cultivo a las células, por ejemplo, la línea celular murina NIH 3T3.

El oncógeno p21ras es un importante factor que contribuye a la evolución y progresión de carcinomas humanos sólidos y ha mutado en 30% de todos los carcinomas humanos (Bolton *et al*. (1994) Ann. Rep. Med. Chem., 29, 165-74; Bos. (1989) Cancer Res., 49, 4682-9). En su forma normal, no mutada, la proteína Ras es un elemento clave de la cascada de trasducción de señales, controlada por los receptores del factor de crecimiento en casi todos los tejidos (Avruch *et al*. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 279-83).

Desde el punto de vista de la bioquímica, Ras es una proteína de unión de nucleótidos de guanina, y el ciclo entre una forma ligada a GTP activada y una forma ligada GDP reposada es controlado estrictamente por la actividad GTPase endógena de Ras y otras proteínas de regulador. El producto del gen Ras se une al trifosfato de guanina (GTP) y al difosfato de guanina (GDP) e hidroliza GTP en GDP. Ras es activa en el estado unido a GTP. En los mutantes de Ras en células cancerígenas, la actividad GTPase endógena está debilitada y, consecuentemente, la proteína emite señales constitutivas de crecimiento a los efectores "downstream", por ejemplo, a la enzima Raf-quinasa. Esto provoca el crecimiento cancerígeno de las células que portan estos mutantes (Magnuson *et al*. (1994) Semin. Cancer Biol., 5, 247-53). El protooncógeno Ras requiere de un protooncógeno C-Raf-1 funcionalmente intacto, para transducir en eucariotas mayores las señales de crecimiento y de diferenciación iniciadas por la tirosinquinasa receptoras y no receptoras.

La Ras activada es necesaria para la activación del protooncógeno C-Raf-1, pero los pasos bioquímicos a través de los cuales la Ras activa la proteína Raf-1-(Ser/Thr)-quinasa ya han sido caracterizadas adecuadamente. Ha sido demostrado que la inhibición del efecto de la Ras activa, a través de inhibición de la vía de señal de la quinasa Raf mediante la administración de anticuerpos desactivantes contra la quinasa Raf o mediante coexpresión de quinasa Raf

dominante negativa o MEK (MAPKK) dominante negativa, el sustrato de la quinasa Raf, se produce la reversión de las células transformadas al fenotipo normal de crecimiento, véase: Daum *et al.* (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 474-80; Fridman *et al.* (1994) J Biol. Chem., 269, 30105-8. Kolch *et al.* (1991) Nature, 349, 426-28) y la conferencia Weinstein-Opppenheimer *et al.* Pharm. & Therap. (2000), 88, 229-279.

5

De manera similar se relacionaron, *in vitro e in vivo*, la inhibición de quinasas Raf (por oligodesoxinucleótidos antisentido) con la inhibición del crecimiento de una serie de diferentes tipos de tumores humanos (Monia *et al.*, Nat. Med. 1996, 2, 668-75).

10

Las proteínas quinasas específicas Raf serina y treonina son enzimas citosólicas que estimulan el crecimiento celular en una serie de sistemas celulares diferentes (Rapp, U.R., *et al.* (1988), The Oncogene Handbook; T. Curran, E.P. Reddy y A. Skalka (eds.) Elsevier Science Publishers; Países Bajos, pág. 213-253; Rapp, U.R., *et al.* (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184; Rapp, U.R., *et al.* (1990) Inv Curr. Top. Microbiol. Immunol. Potter y Melchers (eds.), Berlín, Editorial Springer 166:129-139).

15

Se caracterizaron tres isozimas:

20

C-Raf (Raf-1) (Bonner, T.I., *et al.* (1986). Nucleic Acids Res. 14:1009-1015). A-Raf (Beck, T.W., *et al.* (1987) Nucleic Acids Res. 15:595-609), y B-Raf (Qkawa, S., *et al.* (1998) Mol. Cell. Biol. 8:2651-2654; Sithanandam, G. *et al.* (1990) Oncogene:1775).

25

Estas enzimas se diferencian por su expresión en diferentes tejidos. Raf-1 se expresó en todos los órganos analizados y en todas las líneas celulares analizadas, y A Raf A y B Raf se expresan en los tejidos urogenitales o cerebrales (Storm, S.M. (1990) Oncogene 5:345-351). Los genes Raf son protooncógenos: Pueden iniciar la transformación celular maligna si se expresan en formas modificadas específicas. Las modificaciones genéticas que provocan la activación oncógena generan una proteína quinasa constitutivamente activa a través de la separación o interferencia con un dominio regulador negativo N-terminal de la proteína (Heidecker, G., *et al.* (1990) Mol. Cell. Biol. 10:2503-2512; Rapp, U.R., *et al.* (1987) en Oncogenes and Cancer; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima und P. K. Vogt (eds.) Japan Scientific Press, Tokyo). La microinyección en células NIH 3T3 de versiones de la proteína Raf preparada con vectores de expresión de *escherichia coli*, oncógenamente activas pero no de tipo nativa provoca una transformación morfológica y estimula la síntesis de ADN (Rapp, U.R., *et al.* (1987) en Oncogenes and Cancer; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima, und P. K. Vogt (ed.) Japan Scientific Press, Tokyo; Smith, M. R., *et al.* (1990) Mol. Cell. Biol. 10:3828-3833).

35

40

Consecuentemente, la Raf-1 activada es un activador del crecimiento celular. La proteína serina quinasa Raf-1 es un candidato para el efector "downstream" de la trasducción de señales mitógena, dado que los oncógenos Raf contrarrestan la detención de crecimiento resultante de un bloqueo de la actividad celular de Ras, debido a una mutación celular (células revertantes de Ras) o microinyección de anticuerpos anti-Ras (Rapp, U.R., *et al.* (1988) en The Oncogene Handbook, T. Curran, E.P. Reddy y A. Skalka (eds.), Elsevier Science Publishers; Países Bajos, pág. 213-253; Smith, M.R., *et al.* (1986) Nature (London) 320:540-543).

45

50

La función C-Raf es necesaria para la transformación a través de una serie de diferentes oncógenos unidos a la membrana y para la estimulación de crecimiento a través de los mitógenos contenidos en suero (Smith, M.R., *et al.* (1986) Nature (London) 320:540-543). La actividad de la proteína serina quinasa Raf-1 es regulada por mitógenos, a través de la fosforilización (Morrison, D.K., *et al.* (1989) Cell 58:648-657), la cual también provoca la distribución subcelular (Olah, Z., *et al.* (1991) Exp. Brain Res. 84:403; Rapp, U.R., *et al.* (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184). Entre los factores de crecimiento de activación de Raf-1 se hallan el factor de crecimiento que proviene de trombocitos (PDGF) (Morrison, D.K., *et al.* (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859), el factor estimulante de colonias (Baccarini, M., *et al.* (1990) EMBO J. 9:3649-3657), insulina (Blackshear, P.J., *et al.* (1990) J. Biol. Chem. 265:12115-12118), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) (Morrison, R.K., *et al.* (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859), interleuquina-2 (Turner, B.C., *et al.* (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1227) e interleuquina-3 y el factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (Carroll, M.P., *et al.* (1990) J. Biol. Chem. 265:19812-19817).

55

60

Tras el tratamiento mitogénico de células, la proteína serina quinasa Raf-1 de actividad transiente trasnloca en el área perinuclear y el núcleo (Olah, Z., *et al.* (1991) Exp. Brain Res. 84:403; Rapp, U.R., *et al.* (1988) Cold Spring Habor Sym. Quant. Biol. 53:173-184). Las células que contienen Raf activada están modificadas en su modelo de expresión genética (Heidecker, G., *et al.* (1989), en Genes and signal transduction in multistage carcinogenesis, N. Colburn (ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, S. 339-374) y Raf-oncogenes activate transcription from Ap-1/PEA3-dependent promoters in transient transfection assays (Jamal, S., *et al.* (1990) Science 344:463-466; Kaibuchi, K., *et al.* (1989) J. Biol. Chem. 264:20855-20858; Wasylyk, C., *et al.* (1989) Mol. Cell. Biol. 9:2247-2250).

65

Existen, al menos, dos vías independientes para la activación de Raf-1 a través de mitogénesis extracelular: Uno que comprende la proteína quinasa C (KC), y un segundo que es iniciado por la proteína tirosina quinasa (Blackshear, P.J., *et al.* (1990) J. Biol. Chem. 265:12131-12134; Kovacina, K.S., *et al.* (1990) J. Biol. Chem. 265:12115-12118; Morrison, D.K., *et al.* (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859; Siegel, J.N., *et al.* (1990) J. Biol. Chem. 265:

## ES 2 332 319 T3

18472-18480; Turner, B.C., *et al.* (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1227). En todo caso, la activación comprende fosforilización de proteína Raf-1. La fosforilización de Raf-1 puede ser una sucesión de una cascada de quinasas amplificada por la autofosforilización, o puede ser provocada completamente por la autofosforilización, iniciada por el enlace de un probable ligando de activación en el dominio regulador de Raf-1, de modo análogo a la activación PKC a través de diacilglicerol (Nishizuka, Y. (1986) Science 233:305-312).

Uno de los mecanismos principales a través de los cuales se provoca la regulación celular es a través de la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana, que, a su vez, modulan recorridos bioquímicos en la célula. La fosforilización de proteína representa un desarrollo a través del cual las señales intracelulares son propagadas de molécula a molécula, lo cual tiene como resultado, finalmente, una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señales están altamente reguladas y se superponen frecuentemente, como se desprende de la presencia de muchas proteínas quinasas y también fosfatasas. La fosforilización de proteínas se presenta, predominantemente, en radicales de serina, treonina o tirosina, y las proteínas quinasas se clasificaron por ello según la especificidad del lugar de fosforilización, es decir, de las serina/treonina quinasas y tirosina quinasas. Dado que la fosforilización de un proceso tan ampliamente expandido en las células y dado que los fenotipos celulares son influidos en gran medida por la actividad de estos recorridos, hoy se deduce que una cantidad de estados de enfermedad y/o afecciones se originan en una activación divergente o en mutaciones funcionales en los componentes moleculares de cascadas de quinasas. Como consecuencia, se ha prestado mucha atención a la caracterización de estas proteínas y compuestos capaces de modular su actividad (véase artículo general: Weinstein-Oppenheimer *et al.* Pharma. & Therap., 2000, 88, 229-279).

Por ello es deseable la síntesis de compuestos reducidos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las tirosinquininas y/o las quinasas Raf, lo cual también es un objetivo de la presente invención.

Se descubrió que los compuestos acordes a la invención y sus sales, en el caso de una buena compatibilidad, poseen características farmacológicas muy valiosas.

Presentan, especialmente, las características inhibitorias de la tirosinquinasa. Se descubrió, además, que los compuestos acordes a la invención son inhibidores de la enzima quinasa Raf. Dado que la enzima es un efector "downstream" de p21ras, los inhibidores en compuestos farmacéuticos para aplicaciones médicas humanas o veterinarias demostraron ser útiles si se indica la inhibición del recorrido de la quinasa Raf, por ejemplo, en el tratamiento de tumores y/o por el crecimiento celular cancerígeno generado por la quinasa Raf. Los compuestos son especialmente útiles en el tratamiento de carcinomas sólidos en seres humanos y en animales, por ejemplo, de cáncer murino, dado que la progresión de este cáncer depende de la cascada de transducción de señales de la proteína Ras y por ello responde al tratamiento de interrupción de la cascada, es decir, por la inhibición de la quinasa Raf. Correspondientemente, el compuesto acorde a la invención, o una de sus sales, farmacéuticamente inofensiva, es suministrada para el tratamiento de enfermedades transmitidas por el recorrido de la quinasa Raf, especialmente, cáncer, inclusive carcinomas sólidos, por ejemplo, carcinomas (por ejemplo, de pulmón, de páncreas, de la glándula tiroidea, de vejiga o de colon), afecciones mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide) o adenomas (por ejemplo, adenoma veloso de colon), angiogénesis patológica y migración celular metastásica. Los compuestos son, asimismo, útiles para el tratamiento de inflamaciones crónicas dependientes de activaciones complementarias (Niculescu *et al.* (2002) Immunol. Res., 24:191-199) y debilidad inmunológica inducida por VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana tipo 1) (Popik *et al.* (1998) J Virol, 72: 6406-6413).

Se comprobó, sorprendentemente, que los compuestos acorde a la invención pueden interactuar con vías de señales, especialmente, con las vías de señales descritas aquí, y, preferentemente, con la vía de señal de la quinasa Raf. Los compuestos acordes a la invención muestran, preferentemente, una actividad biológica ventajosa que puede ser comprobada fácilmente en análisis basados en enzimas, por ejemplo, análisis como los aquí descritos. En análisis de ese tipo, basados en enzimas, los compuestos acordes a la invención muestran y provocan, preferentemente, un efecto inhibitorio, que usualmente es documentado por valores IC50 en un área adecuada, preferentemente, en el área macromolecular y, preferentemente, en el área nanomolar.

Como se ha comentado, estas vías de señales son relevantes para diferentes afecciones. Correspondientemente, los compuestos acordes a la invención son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones dependientes de las denominadas vías de señales, a través de la interacción con una o múltiples vías de señales mencionadas. El objeto de la presente invención es, por ello, compuestos acordes a la invención como promotores o inhibidores, preferentemente, como inhibidores de las vías de señales descritas. El objeto de la presente invención es, por ello, compuestos acordes a la invención como promotores o inhibidores, preferentemente, como inhibidores del recorrido de la quinasa Raf. El objeto de la presente invención es, por ello, compuestos acordes a la invención como promotores o inhibidores, preferentemente, como inhibidores de la quinasa Raf. Un objeto de la invención, preferido, sobre todo, son compuestos acordes a la invención como promotores o inhibidores, preferentemente, como inhibidores de una o múltiples quinasas Raf, seleccionadas del grupo que consiste en A-Raf, B-Raf y C-Raf-1. Un objeto especialmente preferido de la presente invención son compuestos acordes a la invención como promotores o inhibidores, preferentemente, como inhibidores de C-Raf-1.

Otro objeto de la presente invención es la utilización de uno o múltiples compuestos acordes a la invención en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones, preferentemente, de las afecciones aquí descritas, originadas, transmitidas y/o propagadas por quinasas Raf, y, especialmente, aquellas afecciones originadas, transmitidas y/o propagadas por quinasas Raf, seleccionadas del grupo conformado por A-Raf, B-Raf y C-Raf-1. Usualmente, las afecciones descritas aquí son clasificadas en dos grupos, las afecciones hiperproliferativas y las no hiperproliferativas. En este contexto, la psoriasis, artritis, infecciones, endometriosis, queloides, hiperplasia benigna de próstata, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inmunodeficientes son consideradas enfermedades no cancerígenas, de las cuales la artritis, la inflamación, las enfermedades inmunológicas, las enfermedades autoinmunes y las enfermedades inmunodeficientes usualmente se consideran afecciones no hiperproliferativas. En este contexto, cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer de epitelio pavimentoso, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer colonrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de la glándula tiroides, linfoma, leucemia crónica y leucemia aguda se consideran afecciones cancerígenas que usualmente son consideradas afecciones hiperproliferativas. Sobre todo el crecimiento celular cancerígeno y, especialmente, el crecimiento celular cancerígeno transmitido por una quinasa Raf es una afección que representa el objetivo de la presente invención. El objeto de la presente invención son, por ello, los compuestos acordes a la invención como medicamentos y/o sustancias activas medicinales para el tratamiento y/o la profilaxis de las afecciones mencionadas y la utilización de compuestos acordes a la invención para la obtención de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las afecciones mencionadas y también un procedimiento para el tratamiento de las afecciones mencionadas que comprende la administración de uno o múltiples compuestos acordes a la invención, a un paciente con la necesidad de dicha administración.

Puede demostrarse que en un modelo de tumores de xenotransplante, los compuestos acordes a la invención presentan un efecto antiproliferativo *in vivo*. Los compuestos acordes a la invención se suministran a un paciente con una afección hiperproliferativa, por ejemplo, para la inhibición del crecimiento tumoral, para la reducción de una inflamación que acompaña a una enfermedad linfoproliferativa, para la inhibición del rechazo de un trasplante o daño neurológico debido a la reparación de tejidos, etc. Los presentes compuestos son útiles para fines profilácticos o terapéuticos. En el modo utilizado en este caso, el término "tratamiento" se entiende tanto con referencia a la prevención de enfermedades como así también al tratamiento de afecciones preexistentes. La prevención de proliferación se alcanza a través de la administración de compuestos acordes a la invención antes de la evolución de la enfermedad evidente, por ejemplo, para evitar el crecimiento tumoral, prevenir el crecimiento metastásico, la reducción de restenosis que acompañan a las cirugías cardiovasculares, etc. Como alternativa, estos compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades prolongadas, a través de la estabilización o mejora de los síntomas del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, a una especie de primates, especialmente, humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hámsters; conejos; caballos, ganado vacuno, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, asimismo, facilitan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

La susceptibilidad de una célula determinada ante el tratamiento con los compuestos acordes a la invención puede ser determinada mediante pruebas *in vitro*. Habitualmente se combina un cultivo de la célula con un compuesto acorde a la invención, con diferentes concentraciones, durante un periodo de tiempo suficiente para permitirle a los agentes activos inducir de la muerte celular o inhibir la migración, generalmente, entre alrededor de una hora y una semana. Para la prueba *in vitro* se pueden utilizar células cultivadas de una muestra de biopsia. Luego se cuentan las células vivas que quedan tras el tratamiento. La dosis varía dependiendo de los compuestos específicos utilizados, la afección específica, el estado del paciente, etc. Habitualmente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir notablemente la población celular indeseada en el tejido diana, manteniendo la capacidad vital del paciente. El tratamiento se prolonga, en general, hasta que se encuentre una reducción notable, por ejemplo, al menos, aproximadamente 50% de reducción de la carga celular y puede prolongarse hasta que, esencialmente, no se encuentren células indeseadas en el cuerpo.

Para identificar una vía de transmisión de señales moleculares y para comprobar las interacciones entre diferentes vías de transmisión de señales moleculares, diferentes científicos desarrollaron modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo, modelos de cultivos celulares (por ejemplo, Khwaja *et al.*, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White *et al.*, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar determinados niveles de cascadas de señales moleculares pueden utilizarse compuestos que interactúan, para modular la señal (por ejemplo, Stephens *et al.*, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos acordes a la invención también pueden ser utilizados como reactivos para pruebas de recorridos de transmisión de señales en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta declaración.

La medición de la actividad de la quinasa es una técnica conocida por el especialista. Los sistemas de prueba genéricos para determinar la actividad de la quinasa con sustratos, por ejemplo, histona (por ejemplo, Alessi *et al.*, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de mielina, están descritos en la literatura (por ejemplo, Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para la identificación de inhibidores de la quinasa se cuenta con diferentes sistemas de análisis. En el análisis de la proximidad del centelleo (Sorg *et al.*, J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el análisis Flash Plate se mide la fosforilización radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con  $\gamma$ ATP. Si existe una relación inhibitoria no se comprobará ninguna señal radioactiva o una resolución reducida. Asimismo, son útiles como procedimientos de análisis las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea

(HTR-FRET) y la tecnología de fluorescencia polarizada (FP) (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214). Otros procedimientos de análisis no radioactivos ELISA utilizan fosfoanticuerpos específicos (Phospho-AK). El Phospho-AK sólo une el sustrato fosforilizado. Este enlace puede ser comprobado con un segundo anticuerpo anti-sheep conjugado con peroxidasa, a través de quimioluminiscencia (Ross *et al.*, 2002, Biochem. J., en prensa, manuscrito BJ20020786).

Existen muchas enfermedades acompañadas por una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis). Las afecciones de interés comprenden las siguientes afecciones pero la lista no es excluyente. Los compuestos acordes a la invención son útiles para el tratamiento de una serie de afecciones en las cuales se presenta la proliferación y/o migración de células de músculos lisos y/o células de infección en la íntima de un vaso, resultando en una circulación restringida de este vaso, por ejemplo, en el caso de lesiones oclusivas de la neointima. Entre las enfermedades oclusivas de los vasos de trasplantes que nos interesan se encuentran la arteriosclerosis, las enfermedades de vasos coronarios tras trasplante, estenosis de trasplante de venas, reestenosis perianastomótica de prótesis, reestenosis tras angioplastia o colocación de stent o similar.

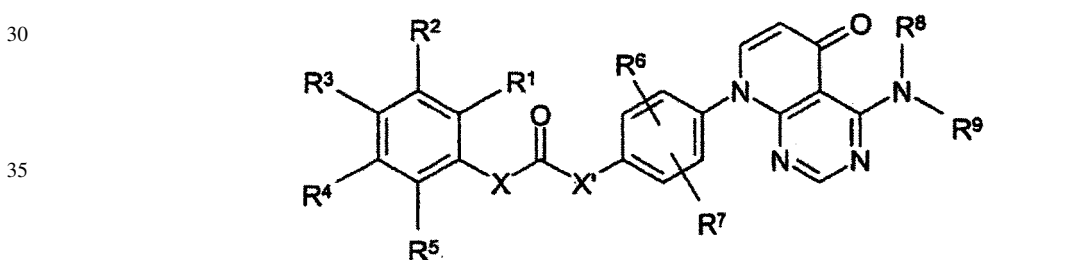
Los compuestos acordes a la invención también son adecuados como inhibidores de quinasa p38. Las ureas con heteroarilos que inhiben la quinasa p38 están descritas en la memoria WO 02/85859.

### Estado actual de la técnica

Las piridopirimidinas están descritas en la memoria WO 98/08846. Otras difenilureas asimétricas están publicadas en las memorias WO 99/32436, WO 02/44156 y WO 03/099771.

### Resumen de la invención

La presente invención comprende compuestos de la fórmula I



en la cual

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  son, cada uno, independientemente entre sí H, A, OH, OA, alqueno, alquino,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , NHA,  $\text{NA}_2$ , Hal, CN, COOH, COOA, -OHet, -O-alqueno-Het, -O-alqueno- $\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{CONR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{CH}(\text{OH})\text{-A}$  o  $\text{-C(=O)-A}$ , dos radicales adyacentes seleccionados de  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  también son, de manera conjunta,  $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-O-CH}_2\text{-O-}$ ,  $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ ,  $\text{-O-CA}_2\text{-O-}$  o  $\text{-O-CF}_2\text{-O}$

$R^6, R^7, R^8, R^9$  son, cada uno independientemente entre sí, H, A, Hal, OH, OA o CN, cada uno, independientemente entre sí, H o cada uno, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-6 átomos de C, asimismo, uno o dos grupos  $\text{CH}_2$  pueden ser reemplazados por átomos O y/o N,

Het puede ser un heterociclo aromático saturado o insaturado con 1 a 4 átomos N, O y/o S, insustituido o mono, bi o trisustituido por Hal, A, OA, COOA, CN u oxígeno carbonilo ( $=\text{O}$ ),

X, X' son, cada uno independientemente entre sí, NH o están ausentes,

A es alquilo con 1 a 10 átomos de C, en el cual 1-7 átomos de H también pueden estar reemplazados por F y/o cloro,

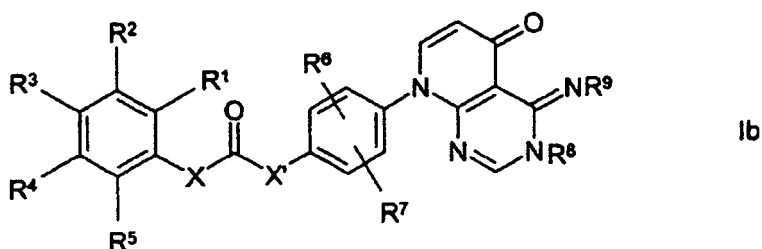
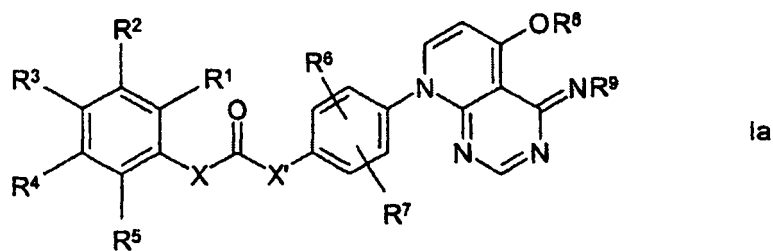
Hal es F, Cl, Br o I,

así como sus derivados, solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

El objeto de la invención también son las formas ópticamente activas (estereoisómero), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden acumulaciones de moléculas de disolventes inertes en los compuestos que se conforman debido a su

## ES 2 332 319 T3

fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos. La fórmula I también comprende los compuestos tautómeros de las fórmulas Ia y Ib



25

30

Se entiende por derivados de uso farmacéutico, por ejemplo, las sales de los compuestos acordes a la invención, también denominados compuestos pro-fármacos. Se entiende, por derivados pro-fármaco, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, compuestos de la fórmula I derivados de azúcares u oligopéptidos, que en el organismo son divididos rápidamente hasta obtener los compuestos efectivos acordes a la invención. Entre ellos también se encuentran los derivados de polímeros biodegradables de los compuestos acordes a la invención, por ejemplo, los descritos en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

35

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad del medicamento o de una sustancia activa farmacéutica que provoca una respuesta medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano, que, por ejemplo, es buscado o deseado por un investigador o médico. Por otro lado, la expresión "cantidad de acción terapéutica" es una cantidad que, en comparación con el sujeto correspondiente, que no presenta esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias:

40

Tratamiento de curación mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro de una enfermedad, un estado de una enfermedad, un padecimiento, una molestia o de efectos secundarios o también la reducción del avance de una enfermedad, padecimiento o molestia.

45

La denominación "cantidad de acción terapéutica" también comprende las cantidades efectivas para elevar la función fisiológica normal.

50

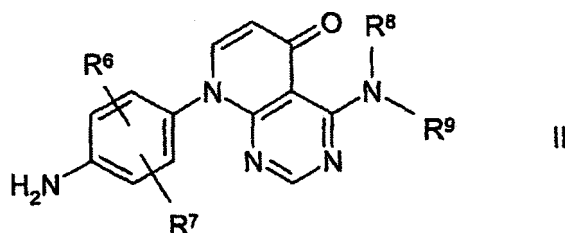
El objeto de la invención es, también, la utilización de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en una relación de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De modo especialmente preferido se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

55

El objeto de la invención son los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula I acorde a las reivindicaciones 1-10, así como sus derivados, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, *caracterizados porque*

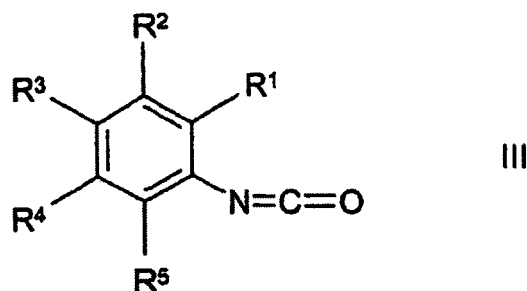
a) para la obtención de compuestos de la fórmula I, en la cual X, X' son NH,

55 se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



65 en la cual R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

Con un compuesto de la fórmula III

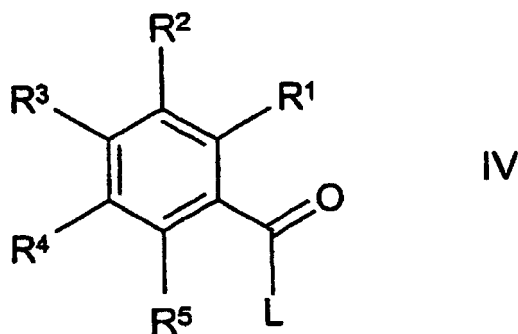


en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

o

b) para la obtención de compuestos de la fórmula I, en la cual X está ausente y X' es NH,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula IV



en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

y L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente reactivo,

y/o

una base o un ácido de la fórmula I es convertida en una de sus sales.

En todos los casos, si no se indica expresamente lo contrario, los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, X y X' tienen los significados indicados en la fórmula I.

A es alquilo, es no ramificado (lineal) o de cadena ramificada y presenta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos C. A es, preferentemente, metilo, además, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o tert.-butilo, asimismo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropil, preferentemente, por ejemplo, trifluorometilo. A es, de modo especialmente preferido, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ses.-butilo, tert.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. A también es cicloalquilo. Cicloalquilo significa, preferentemente, ciclopropilo, ciclobutilo, cilopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El alquileo es, preferentemente, no ramificado y significa, preferentemente, metileno, etileno, propileno, butileno o pentileno. En un modo de ejecución preferido, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> representan, cada uno independientemente entre sí, H, A, OH, OA, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, Hal, CN, -OHet, -O-alquileo-Het, -O-alquileo-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, o CH(OH)-A o -C(=O)-A,

## ES 2 332 319 T3

X es, preferentemente, NH o está ausente. Preferentemente, X' es NH.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> significan, cada uno, independientemente entre sí, de modo especialmente preferido, por ejemplo, H; A, como, por ejemplo, metilo, trifluorometilo, etilo o isopropilo; OH, OA, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi o trifluorometoxi; NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, por ejemplo, metilamino; NA<sub>2</sub>, por ejemplo, dimetilamino o dietilamino; Hal, CN, COOA, por ejemplo, metoxicarbonilo o tert.-butiloxicarbonilo; -OHet, por ejemplo, 1-(tert.-butiloxicarbonilo)-piperidin-4-il-oxi o piperidin-4-il-oxi; -O-alquileo-Het, por ejemplo, 2-(piperidin-1-il)-etoxi o 2-(morfolina-4-il)-etoxi; -O-alquileo-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> como, por ejemplo, 2-aminoetoxi, 2-(dimetilamino)-etoxi, 2-(dietilamino)-etoxi o 2-(N,N-etil, metilamino)-etoxi, 3-(morfolin-4-il)-propoxi o piperidin-4-il-metoxi; CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, por ejemplo, aminocarbonilo;

CH(OH)-A, por ejemplo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etilo;

-C(=O)-A, por ejemplo, acetilo.

Dos radicales adyacentes seleccionados entre R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son, preferentemente, de manera conjunta, también, por ejemplo, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O- o -O-CF<sub>2</sub>-O-.

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> significan, preferentemente, H.

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son, preferentemente, cada uno independientemente entre sí, H o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por átomos O y/o N, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

Het es, preferentemente, un heterociclo aromático saturado o insaturado con 1 a 4 átomos N, O y/o S, que puede ser insustituído o mono, bi o trisustituído por A, OA, COOA, CN u oxígeno carbonilo (=O).

Independientemente de otras sustituciones, Het es, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, de modo aún más preferido, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-il, 1- o 5-tetrazolil, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-il, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-il, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-il, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-il, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de modo aún más preferido 1,3-benzodioxol-5-il, 1,4-benzodioxano-6-il, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-il o 2,1,3-benzoxadiazol-5-il. Los radicales heterociclos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados. Entonces Het también puede ser, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3-oder-4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piraniilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxano-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de modo preferido, 2,3-metiloendioxiifenilo, 3,4-metiloendioxi-penilo, 2,3-etiloendioxi-penilo, 3,4-etiloendioxiifenilo, 3,4-(difluorometiloendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofurano-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metiloendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, de modo preferido, 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo. En otro modo de ejecución preferido, Het es un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, insustituído o que puede estar monosustituído por COOA o A. El heterociclo saturado mononuclear es, en este caso, de modo especialmente preferido, piperidinilo, pirrolidinilo, morfollinilo o piperazinilo.

Het significa, de modo especialmente preferido, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo o 2-, 3- o 4-morfolinilo, asimismo, Het puede ser sustituido por COOA o A.

Hai es, preferentemente, F, Cl o Br, pero también I, de modo especialmente preferido, F o Cl.

El alqueno representa, preferentemente, vinilo, 1- o 2-propenilo, 1-butenilo, isobutenilo, sec.-butenilo, de modo preferido, es 1-pentenilo, iso-pentenilo o 1-hexenilo.

El alquino representa, preferentemente, etinilo, propin-1-il, de modo preferido, butin-1-, butin-2-il, pentin-1-, pentin-2 o pentin-3-il.

Para toda la invención vale que todos los radicales que se presentan multiples veces pueden ser iguales o diferentes, es decir, son independientes entre sí.

Los compuestos de la fórmula I pueden presentar uno o múltiples centros quirales y por ello se presentan en diferentes formas estereoisómeras. La fórmula I comprende todas estas formas.

## ES 2 332 319 T3

Correspondientemente, el objeto de la invención es, especialmente, el conjunto de compuestos de la fórmula I en los cuales al menos uno de los radicales mencionados presentan uno de los significados preferidos indicados. Un grupo preferido de compuestos pueden ser expresados por las siguientes fórmulas parciales Ia a Ig, que se corresponden con la fórmula I y en las cuales los radicales no especificados poseen el significado de la fórmula I, en la cual, sin embargo

en Ia, X X' es NH o está ausente, NH;

en Ib, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> representan, cada uno, e independientemente entre sí, H, A, OH, OA, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, Hal,

CN, -OHet, -O-alquileo-Het, -O-alquileo-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CH(OH)-A o -C(=O)-A, dos radicales adyacentes seleccionados de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>

en forma conjunta, también significan -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, O-CA<sub>2</sub>-O- o -O-CF<sub>2</sub>-O

En Ic, Het es un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, insustituido o que puede estar monosustituido por COOA o A,

En Id, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son H,

En Ie, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> son H,

En If, X X' R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> son NH o está ausente, NH

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> representan, cada uno, independientemente entre sí, H, A, OH, OA, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, Hal, CN,

-OHet, es -O-alquileo-Het, -O-alquileo-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CH(OH)-A o -C(=O)-A, dos radicales adyacentes seleccionados de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>

en forma conjunta, también significan -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, O-CA<sub>2</sub>-O- o -O-CF<sub>2</sub>-O

Het es un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, insustituido o que puede estar monosustituido por COOA o A,

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son H

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> son, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-6 átomos C, asimismo, uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por átomos O y/o N,

En Ig, X es NH o está ausente,

X' es NH,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> representan, cada uno, independientemente entre sí, H, A, OH, OA, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, Hal, CN,

-OHet, -O-alquileo-Het, -O-alquileo-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CH(OH)-A o -C(=O)-A,

dos radicales adyacentes seleccionados de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>

en forma conjunta, también significan -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, O-CA<sub>2</sub>-O- o -O-CF<sub>2</sub>-O,

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son H

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> independientemente entre sí, H o alquilo con 1-6 átomos C, asimismo, uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por átomos O y/o N,

Het es piperidina, pirrolidina, morfolil o piperacilil insustituido o monosustituido por COOA o A,

así como sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

## ES 2 332 319 T3

Los compuestos de la fórmula I y también las materias primas para su obtención están fabricados según métodos en sí conocidos, como los descritos en la literatura (por ejemplo, en obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), Editorial Georg-Thieme, Stuttgart), a saber, en condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las conversiones mencionadas. A su vez, también se pueden utilizar variantes conocidas no mencionadas en mayor detalle aquí.

Las materias primas también pueden ser conformadas *in situ*, de modo que no son aisladas de la mezcla de reacción, sino que son convertidas inmediatamente hasta obtener los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, preferentemente, convirtiendo los compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula III.

Los compuestos de la fórmula II son nuevos, los de la fórmula III en general son conocidos.

La conversión se realiza, en general, en un solvente inerte, en presencia de una base orgánica como trietilamina, dimetilanimilina, piridina o quinolina. El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción, entre, aproximadamente, 0° y 150°, normalmente, entre 15° y 90°, de modo especialmente preferido, entre 15 y 30°C.

Como solvente inerte son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, bencol, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert.-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléter como etilenglicolmonometiléter o monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglimos); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DM-SO); carbono-azufre; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; compuestos de nitrógeno como nitrometano o nitrobenzol; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los solventes mencionados.

Los compuestos de la fórmula pueden obtenerse, preferentemente, convirtiendo los compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula IV. Los compuestos de la fórmula IV generalmente son conocidos. La conversión se lleva a cabo, generalmente, en un solvente inerte y en las condiciones indicadas anteriormente. En los compuestos de la fórmula IV, L es, preferentemente, Cl, Br, I o un grupo OH libre o derivado con capacidad de reacción, por ejemplo, un éster activado, un imidazolido o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C, (preferentemente, metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente, fenilo- o p-tolilsulfoniloxi). Tales radicales para la activación del grupo carboxi en típicas reacciones de acilización se conocen en la literatura (por ejemplo, en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, (Métodos de la química orgánica), Editorial Georg-Thieme, Stuttgart).

Los ésteres activados se forman, adecuadamente, *in situ*, por ejemplo, agregando HOBt o N-hidroxisuccinimida. Preferentemente, se utilizan los compuestos de la fórmula IV, en la cual L es OH.

La conversión se lleva a cabo, en general, en un solvente inerte, en presencia de un agente enlazante ácido, preferentemente, una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilanimilina, piridina o quinolina o un exceso de componentes carboxi de la fórmula V. También puede ser adecuado el agregado de un hidróxido o un carbonato o bicarbonato alcalino o alcalinotérreo, u otra sal en un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente, del potasio, sodio, calcio o cesio. El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción, entre, aproximadamente, -30° y 140°, normalmente, entre -10° y 90°, de modo especialmente preferido, entre 0° y 70°. Como solventes inertes son adecuados los mencionados anteriormente.

De modo especialmente preferido, la conversión se lleva a cabo en condiciones de la reacción de Mukayama.

### *Sales farmacéuticas y otras formas*

Los compuestos acordes a la invención mencionados se pueden utilizar en su forma no salina definitiva. Por otro lado, la presente invención también comprende la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inofensivas, que pueden ser derivadas de diferentes ácidos y bases orgánicos o inorgánicos, según modos conocidos de proceder. Formas salinas farmacéuticamente inofensivas de los compuestos de la fórmula I se obtienen, en gran parte, de manera convencional. En tanto el compuesto de la fórmula I contiene un ácido carboxílico, se puede formar una de sus sales adecuadas convirtiendo el compuesto con una base adecuada para obtener una sal de adición de base. Tales bases son, por ejemplo, óxidos de metales alcalinos, entre ellos, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio, hidróxido de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinotérreos, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se encuentran entre ellas. en el caso de determinados compuestos de la fórmula I se pueden formar las sales de ácido de adición tratando estos compuestos con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inofensivos, por ejemplo, hidrógenos halogenados, como bromuro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etano-sulfonato, tolueno-sulfonato y bencol-sulfonato, así como otros

## ES 2 332 319 T3

ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Correspondientemente, entre las sales de ácido de adición, farmacéuticamente inofensivas, de los compuestos de la fórmula I se hallan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzolsulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, brouro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorbenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenfosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metaposfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, penilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, sin que la lista sea excluyente. Además, entre las sales básicas de los compuestos acorde a la invención se encuentran las sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, magnesio, mangano (III), mangano (II), de potasio, de sodio y de cinc, sin que la lista sea excluyente. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefiere el amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos como calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I, derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente inofensivas, se encuentran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, entre ellas, también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaina, cafeína, clorprocaina, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaina, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamina, procaina, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no significa que la lista sea excluyente.

Los compuestos de la presente invención, que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno, se pueden cuaternizar con los agentes como alquilohalogenuros ( $C_1-C_4$ ), por ejemplo, metil, etil, isopropil y tert. butilcloruro, bromuro y yoduro; di ( $C_1-C_4$ ) alquilsulfatos, por ejemplo, dimetil, dietil y diamilsulfatos, alquilohalogenuros ( $C_{10}-C_{18}$ ), por ejemplo, decil, dodecil, lauril, miristil y estearilcloruro, bromuro y yoduro; así como arilo- ( $C_1-C_4$ ) alquilohalogenuros, por ejemplo, benzilcloruro y fenetilbromuro. Con tales sales se pueden obtener compuestos acordes a la invención solubles en agua como en aceite. Entre las sales farmacéuticas mencionadas preferidas se encuentran el acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosolato y trometamina, lo cual no debe significar que la lista sea excluyente.

Las sales de ácido de adición de los compuestos básicos de la fórmula I se obtienen poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniendo la sal de manera usual. La base libre se puede regenerar de manera usual gracias a la puesta en contacto de la forma salina con una base y el aislamiento de la base libre. Las formas de base libres se diferencian, en cierto sentido, de sus correspondientes formas salina en lo que respecta a determinadas cualidades físicas, como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

Como ya hemos mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente inofensivas de los compuestos de la fórmula I se obtienen con metales o aminas como los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos o las aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenziletildiamina, clorprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

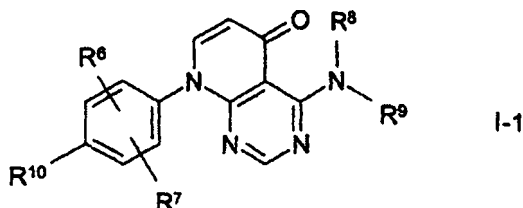
Las sales de adición de base de los compuestos ácidos, acordes a la invención, de la fórmula I, se obtienen poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente del base deseada, obteniendo la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar de manera usual gracias a la puesta en contacto de la forma salina con un ácido y el aislamiento del ácido libre. Las formas de ácidos libres se diferencian, en cierto sentido, de sus correspondientes formas salina en lo que respecta a determinadas cualidades físicas, como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar aquellas sales farmacéuticamente inofensivas, la invención también comprende múltiples sales. Entre las formas salinas múltiples se encuentran, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloreto, lo cual no debe significar una limitación.

Teniendo en cuenta lo anterior podemos ver que en este contexto se entiende por "sal farmacéuticamente inofensiva" una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, especialmente, cuando esta forma salina le otorga características farmacológicas mejoradas a la sustancia activa, en comparación con la forma libre de la sustancia u otra forma salina de la sustancia que se utilizó anteriormente. La forma salina farmacéuticamente inofensiva de la sustancia activa también puede otorgarle a esta sustancia activa una primera característica farmacocinética deseada, que no presentaba anteriormente, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinámica de esta sustancia activa en relación con su acción terapéutica en el cuerpo.

## ES 2 332 319 T3

El objeto de la invención también son los compuestos intermedios de la fórmula I-1



en la cual

15 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son, independientemente entre sí, H, A, Hal, OH, OA o CN,

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> son, independientemente entre sí, H, o A,

20 R<sup>10</sup> es NH<sub>2</sub> o NO<sub>2</sub>,

A es, en cada caso, e independientemente entre sí, alquilo con 1 a 10 átomos de C, en el cual también pueden estar reemplazados 1-7 átomos de H por F y/o cloro,

Hal es F, Cl, Br o I,

25 así como sus solvatos, sales, tautómeros y *estereoisómeros*, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

Algunos grupos preferidos de compuestos de la fórmula I-1 pueden ser expresados mediante las siguientes fórmulas parciales I-1a a I-1b, que corresponden a la fórmula I-1 y en las cuales los radicales no especificados poseen el significado de la fórmula I, en donde

En I -1a:

35 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son H,

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> son H,

40 así como sus sales, solvatos, tautómeros y *estereoisómeros*, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

El objeto de la invención son, asimismo, medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I acorde a la reivindicación 1 y/o sus derivados, solvatos y *estereoisómeros* de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, así como, eventualmente, excipientes y/o adyuvantes.

45 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser suministradas en forma de unidades de dosificación que contienen una cantidad determinada de sustancia activa por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente, 1 mg a 700 mg, de modo especialmente preferido, 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad por tratar, la vía de suministro y la edad, el peso y el estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden ser suministradas en forma de unidades de dosificación predeterminadas que contienen una cantidad determinada de sustancia activa por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, como indicado anteriormente, o una fracción correspondiente, de una sustancia activa. Además, tales formulaciones farmacéuticas se pueden obtener con un procedimiento conocido en el área de especialidad farmacéutica.

55 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar a la vía de suministro adecuada deseada, por ejemplo, a la vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden ser obtenidas con todos los procedimientos conocidos en el área de especialidad de la farmacéutica, por ejemplo, juntando la sustancia activa con la o las sustancias portantes o auxiliares.

60 Las formulaciones adaptadas al suministro oral pueden ser suministradas en unidades separadas, por ejemplo, en cápsulas o pastillas; en polvo o en granulado; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o comidas espumantes; o en emulsiones líquidas de aceite en agua o agua en aceite.

65 De esta manera se puede combinar los componentes activos, por ejemplo, en la administración oral, en forma de pastillas o cápsulas, con una sustancia portante oral inerte, no tóxica y farmacéuticamente inofensiva, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se obtienen reduciendo el compuesto a un tamaño fino adecuado y

## ES 2 332 319 T3

mezclándolo con una sustancia soporte farmacéutica reducida de manera similar, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible como, por ejemplo, almidón o manita. También pueden presentar una sustancia saborizante, un conservante, un agente de dispersión y un colorante.

5 Las cápsulas se fabrican obteniendo una mezcla en polvo como la descrita anteriormente y rellenando con ella capsulas de gelatina moldeadas. Los deslizantes y lubricantes como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida pueden ser agregados a la mezcla en polvo antes del proceso de llenado. Un agente efervescente o un solubilizador, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio también puede ser agregado para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la  
10 ingesta de la cápsula.

Además, en el caso de que así se desee o sea necesario, se pueden incorporar a la mezcla sustancias aglutinantes, lubricantes y efervescentes así como colorantes adecuados. Entre las sustancias aglutinantes adecuadas se encuentran el almidón, la gelatina, azúcar natural, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, goma natural o sintética, por ejemplo, acacia, traganto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Entre  
15 los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación se encuentran el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el cloruro de sodio y similares. Entre los agentes efervescentes se hallan, sin limitarse a la siguiente lista, el almidón, la metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Las pastillas se formulan mediante la obtención, granulado o prensado en seco de una mezcla en polvo, se le agrega un lubricante y un agente efervescente y todo ello es prensado obteniendo una pastilla. Una mezcla en polvo se obtiene mezclando un compuesto reducido de manera adecuada con un disolvente o una base, como descrito anteriormente y, eventualmente, con una sustancia aglutinante, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de disolución, por ejemplo, parafina, un acelerador de resorción, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente, por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se puede  
20 granular humedeciéndola con un sustancia aglutinante, por ejemplo, un jarabe, una pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales de polímeros o de celulosa y prensándola por un tamiz. Como alternativa al granulado, la mezcla en polvo se puede pasar por una máquina pastilladora, en la cual se forman trozos de forma irregular que son rotos para obtener granulados. Los granulados pueden ser engrasados mediante la adición de ácido esteárico, una sal esteárica, talco o aceite mineral, para evitar la adherencia en los moldes de pastillas. La mezcla engrasada es prensada luego formando pastillas. Los compuestos acordes a la invención también pueden ser combinados con una sustancia soporte de corriente libre, inerte, y luego son prensados directamente formando pastillas, sin pasar por los pasos de granulado o prensado en seco. Puede presentar una capa de protección transparente o no transparente, que consiste en un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polímero y una capa de brillo de cera. A estos revestimientos se les pueden agregar colorantes para poder distinguir entre diferentes unidades de dosificación.

35 Los líquidos orales, por ejemplo, jarabes y elixires, pueden ser obtenidos en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad determinada presente una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden obtener disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se obtienen utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden agregar solubilizadores y emulsionantes, por ejemplo, alcoholes estearílicos etoxilados y éter de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, o similares.

45 Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral también pueden ser incorporadas, eventualmente, en microcápsulas. La formulación también se puede obtener prolongando o retardando la liberación, por ejemplo, revistiendo o incorporando el material particular en polímeros, ceras, o similares.

Los compuestos de la fórmula I así como sales, solvatos y sus derivados de función fisiológica también pueden suministrarse en forma de sistemas de suministro con liposomas, por ejemplo, vehículos unilamelares pequeños, vehículos unilamelares grandes y vehículos multilamelares. Los liposomas pueden ser formados por diferentes fosfolípidos, por ejemplo, colesterolina, estearilamina o fosfatidilcolinas.

55 Los compuestos de la fórmula I y las sales, solvatos y derivados de función fisiológica también pueden ser suministrados utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden ser acopladas a polímeros solubles como soportes adecuados de medicamentos. Tales polímeros pueden ser polivinilpirrolidona, copolímero del Pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspirtamida o polilisina de óxido de polietileno, sustituida con radicales de palmitoil. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables, adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoéster, poliácetalos, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

65 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden suministrarse como parche independiente, con un contacto estrecho con la epidermis del receptor. De este modo se puede suministrar, por ejemplo, la sustancia activa del parche mediante iontoforesis, como se describe en líneas generales en *Pharmaceutical Research (Investigación farmacéutica)*, 3(6), 318 (1986).

## ES 2 332 319 T3

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

5 Para el tratamiento ocular, o de otro tejido externo, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican, preferentemente, como pomada o crema tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, la sustancia activa puede ser aplicada con una base de crema parafínica o que se puede mezclar con agua. De modo alternativo, la sustancia activa puede ser formulada con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

10 Entre las formulaciones farmacéuticas adecuadas a la aplicación tópica ocular se encuentran las gotas para los ojos, en las cuales la sustancia activa está disuelta o suspendida en un portador adecuado, especialmente, en un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica comprenden pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden ser suministradas en forma de supositorios o enemas.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia de soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de partículas en el rango de, por ejemplo, 20-500 micrómetros, suministrado del mismo modo que el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sostiene cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como spray nasal o gotas para la nariz con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de la sustancia activa en agua o aceite.

25 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas a la administración por inhalación comprenden microemulsiones en polvo o nieblas de partículas finas pueden ser generadas mediante diferentes tipos de dosificadores bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser aplicadas en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

35 Entre las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral se encuentran las soluciones inyectables estériles acuosas u no acuosas, los antioxidantes, búfers, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se isotoniza con la sangre del receptor por tratar; así como las suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes suspensores y espesantes. Las formulaciones pueden ser suministradas en recipientes de dosis única o de múltiples dosis, por ejemplo, en ampollas y botellitas selladas, y almacenadas en estado refrigerado en frío (liofilizado), de modo que sólo sea necesario momentos antes del uso el agregado del líquido de soporte, por ejemplo, agua, para la inyección. Las soluciones para inyección y suspensiones obtenidas acorde a la receta pueden ser obtenidas a partir de polvos, granulados y pastillas estériles.

40 Se entiende que las formulaciones pueden contener, además, de los componentes mencionados especialmente, otros medios usuales en el área de la especialidad, en lo que respecta al tipo respectivo de formulación; por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

45 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, inclusive, por ejemplo, de la edad y del peso del animal, del estado preciso de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su grado de dificultad, la composición de la formulación, así como de la vía de administración, y es determinada, finalmente, por el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención para el tratamiento de crecimiento neoplástico, por ejemplo, de carcinoma de intestino grueso  
50 o de mama, se encuentra, en general, en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y, especialmente, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Es decir, para un mamífero adulto de 70 kg de peso, la cantidad real por día se hallaría, usualmente, entre 70 y 700 mg, asimismo, esta cantidad puede ser administrada en una dosis única por día o, usualmente, en una serie de dosis parciales (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis total por día sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal o de un solvato  
55 o de un derivado fisiológico funcional puede ser determinada como parte de la cantidad efectiva del compuesto acorde a la invención en sí. Se puede suponer que dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados de enfermedades diferentes de los mencionados.

60 Objetos de la invención son, asimismo, medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, y, al menos, otra sustancia activa medicinal.

Objeto de la invención es, asimismo, un set (kit) conformado por paquetes separados de

- 65 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad efectiva de otra sustancia activa medicinal.

El set contiene recipientes adecuados, como cajitas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El set puede contener ampollas separadas en las cuales se encuentra una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otra sustancia activa medicinal, disuelta o en forma liofilizada.

5

## Aplicación

Los presentes compuestos son adecuados como sustancias activas farmacéuticas para mamíferos, especialmente, para seres humanos, para el tratamiento de enfermedades asociadas a la tirosinquinasa. Entre estas enfermedades se encuentran la proliferación de células tumorales, la neovascularización (o angiogenesis), que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la nevascularización en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular debido al envejecimiento y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoidea y similares).

La presente invención comprende la utilización de compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo del carcinoma cerebral, carcinoma de tracto urogenital, el carcinoma del sistema linfático, el carcinoma de estómago, de laringe y pulmonar. Otro grupo preferido de formas cancerosas son la leucemia monocitaria, el adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma y carcinoma de mama. La presente invención también comprende la utilización de compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la cual interviene la angiogénesis. Una enfermedad de ese tipo, asociada a la angiogénesis, es una enfermedad ocular, como la vascularización de la retina, la retinopatía diabética, la degeneración macular debido al envejecimiento y similares. La utilización de compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades infecciosas también es parte del alcance de la presente invención. Entre estas enfermedades infecciosas se encuentran, por ejemplo, la artritis reumatoidea, la psoriasis, la dermatitis de contacto, la reacción de hipersensibilidad de tipo retardada y similares. También se comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a la tirosinquinasa o una afección asociada a la tirosinquinasa en un mamífero, en este procedimiento se suministra a un mamífero enfermo que requiere de dicho tratamiento una cantidad de acción terapéutica del compuesto acorde a la invención. La cantidad terapéutica depende de la enfermedad respectiva y puede ser determinada sin mayor dificultad por el especialista. La presente invención también comprende la utilización de compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de vascularización de la retina. El procedimiento para el tratamiento o la prevención de enfermedades oculares como la retinopatía diabética y la degeneración macular por envejecimiento también es una parte integral de la invención. La utilización para el tratamiento o la prevención de enfermedades infecciosas como la artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis de contacto y la reacción de hipersensibilidad de tipo retardada, así como el tratamiento o la prevención de patologías óseas del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitosis, también es parte de la presente invención. La expresión "enfermedades o afecciones asociadas a la tirosinquinasa" hace referencia a los estados patológicos dependientes de la actividad de una o múltiples tirosinquinasa. Las tirosinquinasa participan directa o indirectamente en las vías de trasducción de señales de diferentes actividades celulares, entre ellas, la proliferación, adhesión, y migración y diferenciación. Entre estas enfermedades asociadas a la actividad de la tirosinquinasa se encuentran la proliferación de células tumorales, la neovascularización, que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neovascularización ocular (retinopatía diabética, degeneración macular debido al envejecimiento y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoidea y similares).

Los compuestos de la fórmula I pueden ser administrados a los pacientes para el tratamiento de cáncer. Los presentes compuestos inhiben la angiogénesis tumoral, de modo que influyen en el crecimiento de tumores (J. Rak *et al.* Cancer Research, 55:4575-4580, 1995). Las características inhibitorias de angiogénesis de los presentes compuestos de la fórmula I también se adecuan al tratamiento de determinadas formas de ceguera vinculadas a la neovascularización retinal. Los compuestos de la fórmula I también son adecuados para el tratamiento de determinadas patologías óseas, como el osteosarcoma, osteoartritis y raquitosis, que también se conocen con el término osteomalacia oncogénica (Hasegawa *et al.*, Skeletal Radiol. 28, S.41-45, 1999; Gerber *et al.*, Nature Medicine, tomo 5, n° 6, páginas 623-628, junio de 1999). Dado que el VEGF estimula la resorción ósea osteoclástica a través del KDR/Flk-1 expresado en las osteoclastias maduras (FEBS Let. 473:161-164 (2000); Endocrinology (Endocrinología), 141:1667 (2000)), los presentes compuestos también son adecuados para el tratamiento y la prevención de afecciones vinculadas con la resorción ósea, como la osteoporosis y el Morbus Paget. Dado que los compuesto reducen edemas cerebrales, daños en los tejidos y lesiones por reperusión asociadas a isquemias, también pueden ser utilizados para la reducción o prevención de daños en tejidos que se presentan tras eventos isquémicos cerebrales, como apoplejías (Drug News Perspect 11:265-270 (1998); J. Clin. Invest. 104:1613-1620 (1999)).

El objeto de la invención es, por ello, la utilización de compuestos de la fórmula I, así como sus derivados, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales juegan un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la trasducción de señales de quinasas.

65

Se prefieren, en este caso, las quinasas seleccionadas entre el grupo de las tirosinquinasa y quinasas Raf.

## ES 2 332 319 T3

Preferentemente, en el caso de las tirosinquinazas se trata de TIE-2, VEGFR, PDGFR, FGFR y/o FLT/KDR.

Se prefiere la utilización de compuestos de la fórmula I, así como sus derivados, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales se influye la inhibición de las tirosinquinazas, a través de los compuestos acordes a la reivindicación I.

Es especialmente preferida la utilización para la obtención de un medicamento para el tratamiento enfermedades que son influenciadas por la inhibición de TIE-2, VEGFR, PDGFR, FGFR y/o FLT/KDR a través de los compuestos acordes a la reivindicación I. Es preferida, sobre todo, la utilización para el tratamiento de una enfermedad, asimismo, la enfermedad es un tumor sólido.

El tumor sólido está seleccionado, preferentemente, del grupo de los tumores del epitelio pavimentoso, de la vejiga, de estómago, de riñón, de cuello y cabeza, de esófago, de cuello de útero, de glándula tiroides, de intestino, de hígado, de cerebro, de próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de laringe y/o de pulmón. El tumor sólido también es seleccionado, preferentemente, del grupo del adenocarcinoma pulmonar, del adenocarcinoma pulmonar de células pequeñas, del cáncer de páncreas, de glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

Se prefiere, además, la utilización para el tratamiento de un tumor del sistema circulatorio e inmunológico, preferentemente, para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, de la leucemia linfática aguda y/o de la leucemia linfática crónica.

El objeto de la invención es, además, la utilización de los compuestos de la fórmula I para el tratamiento de una enfermedad en la cual interviene la angiogénesis.

En el caso de la enfermedad, se trata, preferentemente, de una enfermedad ocular.

El objeto de la invención es, además, la utilización para el tratamiento de vascularización de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular por envejecimiento y/o enfermedades infecciosas.

La enfermedad infecciosa está seleccionada, preferentemente, en el grupo de la artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis de contacto y reacción de hipersensibilidad retardada.

El objeto de la invención es, además, la utilización de los compuestos acordes a la invención para el tratamiento de patologías óseas, asimismo, la patología ósea pertenece al grupo del osteosarcoma, la osteoartritis y la raquitis.

Los compuestos de la fórmula I son adecuados para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades originadas, transmitidas y/o propagadas por la quinasa Raf, asimismo, la quinasa Raf es seleccionada del grupo formado por A-Raf, B-Raf y Raf-1. Se prefiere la utilización para el tratamiento de afecciones, preferentemente, del grupo de las afecciones hiperproliferativas y no hiperproliferativas. En este caso se trata de enfermedades cancerosas o no cancerosas. Las afecciones no cancerosas están seleccionadas del grupo formado por la psoriasis, artritis, infecciones, endometriosis, queloides, hiperplasia prostática benigna, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inmunodeficientes.

Las afecciones cancerosas están seleccionadas del grupo formado por cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer de epitelio pavimentoso, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer colonorectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de la glándula tiroides, linfoma, leucemia crónica y leucemia aguda.

Los compuestos de la fórmula I también pueden ser administrados junto con otros tratamientos terapéuticos conocidos seleccionados debido a la respectiva idoneidad para la afección por tratar. por ejemplo, para afecciones óseas serían favorables las combinaciones que contienen biofosfonatos de acción antiresortiva, como alendronato y risedronato, bloqueadores de las integrinas (definidos más adelante), como los antagonistas  $\alpha v\beta 3$ , estrógenos utilizados en la terapia hormonal como Prempro<sup>®</sup>, Premarin<sup>®</sup> y Endometrion<sup>®</sup>; moduladores selectivos de estrógeno (SERMs) como Raloxifeno, Droloxifeno, CP-336,156 (Pfizer) y Lasofoxifeno, inhibidores de la catepsina-K e inhibidores de la bomba de protones de ATP. Los presentes compuestos también son adecuados para la combinación con agentes anticancerígenos conocidos. Entre estos anticancerígenos se encuentran los siguientes: Moduladores para la recepción de estrógeno, moduladores para la recepción de andrógeno, moduladores para la recepción de retinoide, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la proteína prenil transferasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la proteasa HIV, inhibidores de la transcriptasa inversa y otros inhibidores de la angiogénesis. Los presentes compuestos también son adecuados para la combinación con radioterapia. La acción sinérgica de la inhibición del VEGF en combinación con radioterapia ha sido descrita en el área de la especialidad (véase WO 00/61186). Los "moduladores de receptores de estrógeno" hacen referencia a los compuestos que interfieren o inhiben los enlaces de estrógeno con el receptor, independientemente de cómo esto se lleve a cabo. Entre los moduladores de receptores de estrógeno se encuentran, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, lo cual no significa una limitación. Los "moduladores de receptores de andrógenos" hacen referencia a los compuestos que interfieren o

inhiben los enlaces de andrógenos con el receptor, independientemente de cómo esto se lleve a cabo. Entre los moduladores de receptores de andrógenos se encuentran, por ejemplo, finasterido y otros inhibidores de  $5\alpha$ -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona. Los “moduladores de receptores de retinoides” hacen referencia a los compuestos que interfieren o inhiben los enlaces de retinoides con el receptor, independientemente de cómo esto se lleve a cabo. Entre dichos moduladores de receptores de retinoides se encuentran, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico,  $\alpha$ -difluorometilomitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida. “Citotóxicos” son compuestos que, en primer lugar provocan la muerte celular por acción directa sobre la función celular, o inhiben o interfieren en la meiosis celular, entre ellos se encuentran los agentes de alquilización, factores de necrosis tumoral, agentes intercalaentes, inhibidores de la microtubulina e inhibidores de la topoisomerasa. Entre los citotóxicos se encuentran, por ejemplo, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromdulcita, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, improsulano-tosilato, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulveno, dexifosfamida, cis-amida dicloro(2-metilpiridina)platina, benzilguanina, glufosfamida, gpx100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamin-platin(ii)]bis-[diamin(cloro)platin(ii)]-tetracloruro, diarizidinitilpermina, trióxido de arsénio, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, men10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase WO 00/50032), lo cual no significa que la lista sea exhaustiva. Entre los inhibidores de la microtubulina se encuentran, por ejemplo, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalencoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, mivobulina-isetionato, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benzolsulfonamida, nhidrovblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258 y BMS188797. Los inhibidores de topoisomerasa son, por ejemplo, topotecano, hicaptamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxipropionil-3',4'-oexo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo [3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano [3',4':b,7] indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H, 15H)-dion, lurtotecano, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)campotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro (3',4':6,7)nafto (2,3-d)-1,3-dioxol-6-on 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolina-5,10-dion,5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-acridin-6-on, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna. Entre los “agentes antiproliferativos” se encuentran los aligonucleótidos antisentido ARN y ADN como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, fosteabina de sodio hidratada, raltitrexed, paltitrexido, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometileno-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabine, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutamínico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diaza-tetraciclo (7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridina-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona. Los “agentes antiproliferativos” también comprenden otros anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento, además de los ya mencionados entre los “inhibidores de la angiogénesis”, como trastuzumab, así como supresores tumorales, como p53, que puede ser liberados a través de transferencia genética recombinante transmisora de virus (véase, por ejemplo, la patente estadounidense N° 6 069 134).

El objeto de la invención es, además, la utilización de los compuestos de la fórmula I para la obtención de un medicamento el tratamiento de enfermedades, asimismo, la enfermedad está caracterizada por la angiogénesis perturbada. La enfermedad es, preferentemente, una enfermedad cancerosa. Preferentemente, la angiogénesis perturbada es el resultado de una actividad perturbada de VEGFR-1, VEGFR-2 y/o VEGFR-3. También se prefiere especialmente, por ello, la utilización de compuestos acordes a la invención para la obtención de un medicamento para la inhibición de la actividad de VEGFR-2.

## Análisis

Los compuestos de la fórmula I, descritos en los ejemplos, se evaluaron en los análisis descritos en adelante, y se descubrió que presentan una acción inhibidora de la quinasa. Otros análisis se conocen por la literatura y podrían ser realizados de manera simple por el especialista (véase, por ejemplo, Dhanabal *et al.*, Cancer Res. 59: 189-197; Xin *et al.*, J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu *et al.*, Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk *et al.*, Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone *et al.*, J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia *et al.*, *In Vitro* 18:538-549).

## ES 2 332 319 T3

### *Análisis de quinasas receptoras de VEGF*

La actividad de las quinasas receptoras de VEGF es determinada por la incorporación de fosfato marcado radioactivamente en un sustrato de 4:1 de ácido poliglutamínico y tirosina (pEY). El producto de fosforilización pEY se fija en una membrana de filtrado y la incorporación de fosfato marcado radioactivamente es determinada cuantitativamente por el recuento de escintilación.

### **Materiales**

#### 10 *Quinasas receptoras de VEGF*

Los dominios de la tirosinquinasa intracelular del KDR humano (Terman, B. I. *et al.* Oncogene (1991) tomo 6, páginas 1677-1683.) y el Flt-1 humano (Shibuya, M. *et al.* Oncogene (1990) tomo 5, páginas 519-524) fueron clonados como proteína de fusión genética de glutatión-S-transferasa (GST). Esto se llevó a cabo por clonación del dominio de citoplasma de la quinasa KDR como fusión acorde al marco de lectura en el término carboxi del gen GST. La proteína de fusión GST soluble recombinante del dominio de la quinasa fue expresada en *spodoptera frugiperda* (Sf21) células de insectos (gen *in vitro*) utilizando un vector de expresión de baculovirus (pAcG2T, Pharmingen).

#### 20 *Búfer de lisis*

50 mM de tris pH 7,4, 0,5 M de NaCl, 5 mM de DTT, 1 mM de EDTA, 0,5% de triton X-100, 10% de glicerina, respectivamente 10 mg/ml de leupeptina, pepstatina y aprotinina, así como 1 mM de fluoruro de fenilmetilsulfonil (todos de Sigma).

#### 25 *Búfer de lavado*

50 mM de tris pH 7,4, 0,5 M de NaCl, 5 mM de DTT, 1 mM de EDTA, 0,05% de triton X-100, 10% de glicerina, respectivamente 10 mg/ml de leupeptina, pepstatina y aprotinina, así como 1 mM de fluoruro de fenilmetilsulfonil.

#### 30 *Búfer de diálisis*

50 mM de tris pH 7,4, 0,5 M de NaCl, 5 mM de DTT, 1 mM de EDTA, 0,05% de triton X-100, 50% de glicerina, respectivamente 10 mg/ml de leupeptina, pepstatina y aprotinina, así como 1 mM de fluoruro de fenilmetilsulfonil.

#### 35 *10 x Búfer de reacción*

200 mM de tris, pH 7,4, 1,0 M de NaCl, 50 mM de MnCl<sub>2</sub>, 10 mM de DTT y 5 mg/ml de albumina de suero bovino [bovine serum albumin = BSA] (Sigma).

#### 40 *Búfer de disolución de enzimas*

50 mM de tris, pH 7,4, 0,1 M de NaCl, 1 mM de DTT, 10% de glicerina, 100 mg/ml de BSA.

#### 45 *10 x Sustrato*

750 µg/ml de ácido poli(glutámico/tirosina, 4:1) (Sigma).

#### *Solución de detención*

50 30% de ácido tricloroacético, 0,2 M de pirofosfato de sodio (ambos de Fisher).

#### *Solución de lavado*

55 15% de ácido tricloroacético, 0,2 M de pirofosfato de sodio.

#### *Placas de filtración*

Miliporos #MAFC NOB, placa de fibra de vidrio GF/C 96-Well.

#### 60 Procedimiento A

##### *Purificación de proteínas*

1. Las células Sf21 fueron infectadas con un virus recombinante con una m.o.i. (multiplicidad de infección) de 5 partículas de virus/célula y cultivadas durante 48 horas a 27°C.
2. Todos los pasos fueron realizados a 4°C. Las células infectadas se cosecharon por centrifugación a 1000 x g y se sometieron a lisis durante 30 minutos a 4°C con 1/10 de volumen de búfer de lisis y, posteriormente, se

## ES 2 332 319 T3

centrifugaron durante 1 hora a 100.000 x g. El producto se vierte entonces sobre un ácido glutatión sefarosa equilibrado con un búfer de lisis (Pharmacia) y es purificado con 5 volúmenes del mismo búfer y luego con 5 volúmenes de búfer de lavado. La proteína recombinante GST-KDR fue eluida con Glutatión (Sigma) reducido con búfer de lavado/10 mM y dializada contra el búfer de diálisis.

5

### Procedimiento B

#### *Análisis de quinasas receptoras de VEGF*

10

1. Mezclar el análisis con 5  $\mu$ l de sustancia inhibidora o control en 50% de DMSO.
2. Mezclar con 35  $\mu$ l de mezcla de reacción, que contiene 5  $\mu$ l de 10 x búfer de reacción, 5  $\mu$ l de 25 mM de ATP/10  $\mu$ Ci<sup>[33 P]</sup>ATP (Amersham) y 5  $\mu$ l de 10 x sustrato.
- 15 3. Iniciar la reacción agregando 10  $\mu$ l de KDR (25 nM) en el búfer de disolución de enzimas.
4. Mezclar e incubar durante 15 minutos a temperatura ambiente.
- 20 5. Detener la reacción agregando 50  $\mu$ l de solución de detención.
6. Incubar durante 15 minutos a 4°C.
7. Pasar la alícuota de 90- $\mu$ l a la placa de filtración.
- 25 8. Extraer por aspiración y purificar tres veces con la solución de lavado.
9. Agregar 30  $\mu$ l de cócteles de escintilación, cerrar la placa y realizar el recuento en un contador de escintilación Wallac Microbeta.

30

#### *Análisis de mitogénesis en células endoteliales del cordón umbilical humano*

La expresión de receptores de VEGF, que transmite reacciones mitógenas al factor de crecimiento, está limitada, en gran parte, a células endoteliales vasculares. Las células endoteliales de cordón umbilical humano cultivadas (HUVEC) proliferan como reacción ante el tratamiento con VEGF y pueden ser utilizadas como sistema de análisis para la determinación cuantitativa de los efectos de inhibidores de la quinasa KDR ante la estimulación del VEGF. En el análisis descrito se tratan las capas celulares individuales de HUVEC en un estado de reposo durante 2 horas previas a la adición de VEGF o “basic fibroblast growth factor” (bFGF, factor de crecimiento básico de fibroblasto) con el constituyente o el compuesto de prueba. La reacción mitogénica ante VEGF o bFGF se determina a través de medición de la incorporación de [3H]timidina en el ADN celular.

35

40

### **Materiales**

#### *HUVEC*

45

Se utilizan, en forma de aislados de cultivo primario, HUVEC congelados de Clonetics Corp. Las células se obtienen en el medio de crecimiento endotelial (Endothelial Growth Medium = EGM; Clonetics) y se utilizan en el pasaje 3 a 7 para el análisis de mitogenicidad.

50

#### *Placas de cultivo*

Placas de cultivo de tejido NUNCLON 96 Well de poliestireno (NUNC #167008).

#### *Medio de análisis*

55

El medio Eagle modificado según Dulbecco con 1 g/ml de glucosa (DMEM con contenido reducido de glucosa; Mediatech) más 10% (v/v) de suero fetal bovino (Clonetics).

#### *Compuestos de prueba*

60

Con las soluciones de cepas de trabajo de los compuestos de prueba se lleva a cabo, con 100% de dimetilsulfóxido (DMSO), una dilución en serie hasta que sus concentraciones son 400 veces mayores que la concentración final deseada. Las últimas disoluciones (concentración 1) son obtenidas directamente antes del agregado a las células con el medio de análisis.

65

## ES 2 332 319 T3

### 10 x factores de crecimiento

Las soluciones del VEGF 165 humano (500 ng/ml; R&D Systems) y bFGF humano (10 ng/ml; R&D Systems) se obtienen con el medio de análisis.

### 10 x [3H]-timidina

La [metil-3H]-timidina (20 Ci/nmol; Dupont-NEN) se diluye con medio DMEM con un contenido reducido de glucosa, hasta alcanzar 80  $\mu$ Ci/ml.

### Medio de lavado celular

Solución salina balanceada de Hank (Mediatech) con 1 mg/ml de albumina de suero bovino (Boehringer-Mannheim).

### Solución de lisis celular

1 N NaOH, 2% (w/v)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

### Procedimiento 1

Las capas celulares individuales de HUVEC mantenidas en EGM se cosechan mediante tratamiento con tripsina y se inoculan con una densidad de 4000 células por 100  $\mu$ l de medio de análisis por navecilla en placas 96-Well. El crecimiento de las células es detenido durante 24 horas a 37°C, en una atmósfera húmeda que contiene 5% de  $\text{CO}_2$ .

### Procedimiento 2

El agente de detención de crecimiento es reemplazado por 100  $\mu$ l de medio de análisis, que, o bien contiene el constituyente (0,25% [v/v] de DMSO) o la concentración final deseada del compuesto de prueba. Todas las determinaciones se llevan a cabo en triple repetición. Las células se incuban durante 2 horas a 37°C y 5% de  $\text{CO}_2$ , de modo que los compuestos de prueba puedan ingresar a las células.

### Procedimiento 3

Tras 2 horas de tratamiento previo, las células son estimuladas agregando 10  $\mu$ l de medio de análisis, solución de 10 x VEGF o 10 x bFGF por navecilla. Las células se incuban luego a 37°C y 5% de  $\text{CO}_2$ .

### Procedimiento 4

Tras 24 horas en presencia de los factores de crecimiento se mezclan con 10 x [3H]-timidina (10  $\mu$ l/well).

### Procedimiento 5

Tres días tras la mezcla con [3H]-timidina el medio es extraído por absorción y las células son lavadas dos veces con el agente de lavado celular (400  $\mu$ l/well, luego 200  $\mu$ l/well). Las células lavadas, adherentes, se solubilizan entonces agregando una solución de lisis celular (100  $\mu$ l/well) y un calentamiento durante 30 minutos a 37°C. Los productos de la lisis celular se pasan a tubos de escintilación de 7-ml de vidrio, que contienen 150  $\mu$ l de agua. Se mezcla con el cóctel de escintilación (5 ml por tubo), y se determina la radioactividad asociada con las células mediante espectroscopia por escintilación líquida. Acorde a este análisis, los compuestos de la fórmula I son inhibidores de VEGF y son adecuados para la inhibición de la angiogénesis, como en el caso del tratamiento de enfermedades oculares, por ejemplo, retinopatía diabética, y para el tratamiento de carcinomas, por ejemplo, tumores sólidos. Los presentes compuestos inhiben la mitogénesis de células endoteliales vasculares humanas cultivadas, estimulada por VEGF, con valores de  $\text{HK50}$  de 0,01-5,0  $\mu$ M. Estos compuestos también son selectivos, en comparación con las tirosinquinazas emparentadas (por ejemplo, FGFR1 así como la familia Src; para la relación entre quinazas Src y quinazas VEGFR véase Eliceiri *et al.*, Molecular Cell, tomo 4, páginas 915-924, diciembre de 1999).

Las pruebas TIE-2 pueden ser realizadas, por ejemplo de manera análoga a la de los métodos indicados en la memoria WO 02/44156. El análisis determina la actividad inhibitoria de las sustancias por evaluar en el caso de la fosforilización del sustrato poli(glu, tir) a través de Tie-2-quinasa en presencia de 33P-ATP radioactivo. Durante el tiempo de incubación, el sustrato fosforilizado se une a la superficie de una placa de Microtiter "flashplate". Tras retirar la mezcla de reacción es lavada varias veces y posteriormente se mide la radioactividad en la superficie de la placa de Microtiter. Un efecto inhibitorio de las sustancias por medir presenta, como consecuencia, una radioactividad menor, en comparación con una reacción enzimática no perturbada.

## ES 2 332 319 T3

En adelante, y anteriormente, todas las indicaciones de temperatura se efectúan en °C. En los siguientes ejemplos, “procesamiento usual” significa: En caso de ser necesario, se agrega agua, en caso de ser necesario, se regulan, según la constitución del producto final, los valores de pH entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica mediante sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en silicagel y/o a través de cristalización. Valores Rf en silicagel; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1. APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry o ionización química por presión atmosférica-espectroscopia de masa) (M+H)<sup>+</sup>.

Espectrometría de masas (MS):

EI (ionización de choque electrónico) M+

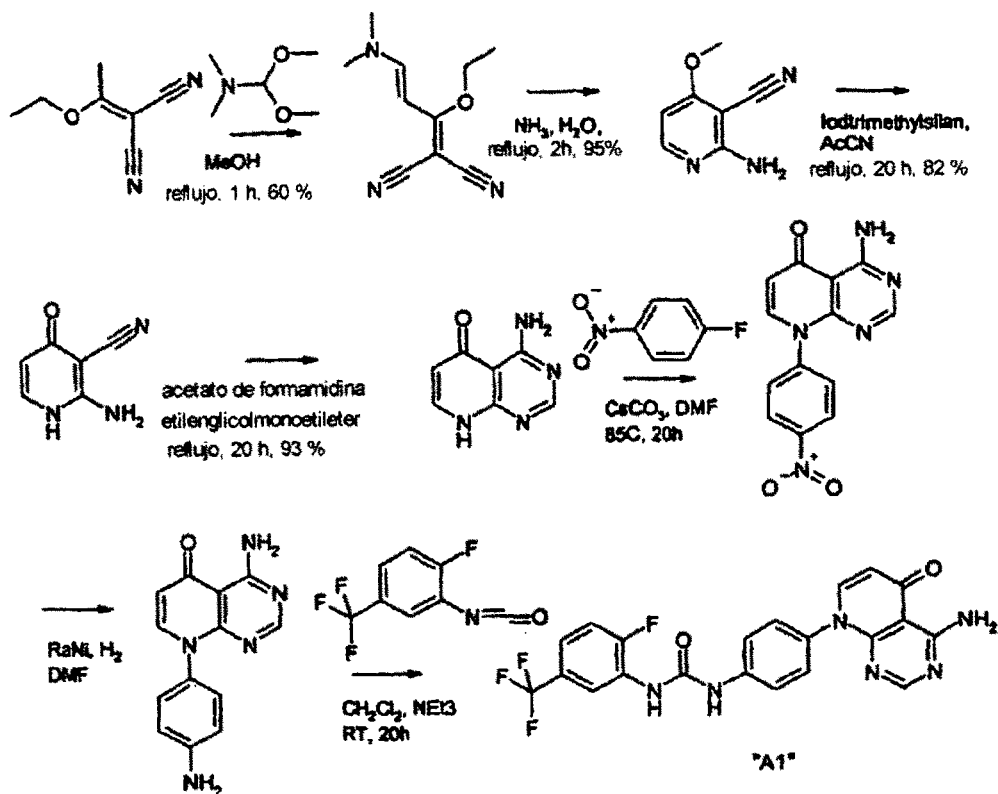
FAB (bombardeo con átomos acelerados) (M+H)<sup>+</sup>

ESI (ionización por electrospray) (M+H)<sup>+</sup>

El valor celular indicado tras en nombre del compuesto es el pico molar (molpeak) obtenido por EI-MS o APCI-MS [M + H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 1

La obtención de 1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-urea, (“A1”) se lleva a cabo según el siguiente esquema



1.1 La obtención de 4-amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-5-ona se lleva a cabo según la prescripción en la literatura: Jean-Luc Girardet *et al.* J. Med. Chem. 2000, 43, 3704-3713.

1.2 La obtención de 4-amino-8-(4-nitro-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-5-ona (“2”):

5.96 g de 4-amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-5-ona se disuelven en 120 ml de DMF y se les agrega, sucesivamente, 4 ml de fluoro-4-nitrobenzol y 12 g de carbonato de cesio. La mezcla se agita durante la noche a 85°C. Tras la conversión, se extrae el solvente con un evaporador rotatorio y el producto restante es mezclado con agua. El producto no soluble es extraído por aspiración y lavado con agua. Se obtienen 9,5 g de una sustancia sólida.

Rf (diclorometano/metanol 9:1) 0.4

EI-MS (M+H)<sup>+</sup> 284.

## ES 2 332 319 T3

1.3 La obtención de 4-amino-8-(4-amino-fenil)-8H-pirido[2,3-d]-pirimidin-5-ona (“3”):

7 g de “2” se reducen con níquel Raney en DMF. Se obtienen 5.4 g del producto deseado como sustancia sólida marrón.

Rf (diclorometano/metanol 9:1) 0.3

EI-MS 253.

1.4 2 g de “3” se disuelven en 80 ml de diclorometano y se agrega 1.6 g de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilisocianato y 2.7 ml de trietilamina. Todo esto se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrae mediante un evaporador rotatorio y se purifica mediante cromatografía flash (diclorometano/metanol 9:1). Se obtienen 750 mg del compuesto deseado “A1”.

Purificación con cromatografía flash:

Rf (diclorometano/metanol 9:1) 0.35

APCI-MS (M+H)<sup>+</sup> 459.

Todos los compuestos enumerados a continuación se sintetizan de manera similar. Se lleva a cabo una purificación como la mencionada, con cromatografía flash o con HPLC preparativa.

Las condiciones para ello son las siguientes:

Columna: RP 18 (7 μm) Lichrosorb 250x25

Fluidizantes: A: 98H<sub>2</sub>O, 2CH<sub>3</sub>CN, 0,1%TFA

B: 10H<sub>2</sub>O, 90CH<sub>3</sub>CN, 0,1%TFA

UV: 225NM

Flujo: 10 ml/min

Tras la purificación con HPLC preparativa se obtiene “1A” como las sal TFA.

### Ejemplo 2

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos:

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(4-cloro-5-trifluorometil-fenil)-urea, 474;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea, 409;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2,6-difluoro-fenil)-urea, 409;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea, 459;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(4-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea, 459;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(4-metil-5-trifluorometil-fenil)-urea, 455;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2,3,4,5,6-pentafluoro-fenil)-urea, 463;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2,4-dibromo-6-fluoro-fenil)-urea, 549;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-urea, 458;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea, 405;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2,3,4-trifluoro-fenil)-urea, 426;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-urea, 488;

## ES 2 332 319 T3

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-urea, 459;

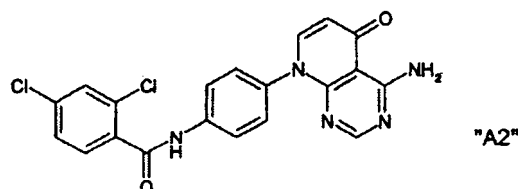
1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[2-(1-tert.-butiloxicarbonil-piperidin-4-il)-fenil]-urea, 572

5

### Ejemplo 3

La obtención de N-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-2,4-dicloro-benzamida ("A2"),

10



15

20

se realiza como se describe a continuación:

200 mg de 4-amino-8-(4-amino-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-5-ona y 200 mg de ioduro de 2-cloro-1-metil-piridinio se disuelven en 20 ml de DMF y se agitan durante 2 h a 50°C. Luego se agregan 170 mg de ácido 2,4-diclorobenzoico y 1.3 ml de netildiisopropilamina y la mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se reduce, el producto se mezcla con agua y acetato de etilo. La parte no disuelta se extrae por absorción. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y reduce.

25

30

La mezcla es purificada a través de cromatografía flash. Se obtienen 33 mg de "A2". EI-MS 427.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

N-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-4-cloro-5-trifluorometil-benzamida,

35

N-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida.

### Ejemplo 4

40

Los siguientes compuestos se obtienen del siguiente modo:

Una solución de "3" en diclorometano es mezclada con los componentes de anilina correspondientes, con 4-nitro-fenilcloroformiato, piridina y N-etildiisopropilamina, es agitada durante 8 horas a temperatura ambiente y procesada de manera habitual.

45

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[3-cloro-5-trifluorometil-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-urea,

50

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[(2-fluoro-5-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[5-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-urea,

55

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[4-cloro-5-trifluorometil-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-urea, 574;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-urea,

60

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[2-fluoro-5-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[2-fluoro-5-[2-(piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[4-fluoro-2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-urea,

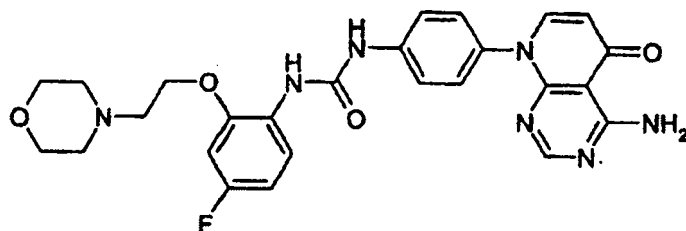
65

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[4-fluoro-2-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[3-cloro-4-[2-(morfolina-4-il)-etoxi]-fenil]-urea,

ES 2 332 319 T3

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[4-fluoro-2-[2-(morfolina-4-il)-etoksi]-fenil]-urea, 520



;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[3-cloro-4-(2-dimetilamino-etoksi)-fenil]-urea,

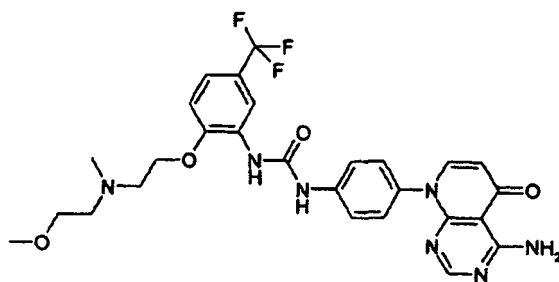
1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoksi)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[4-cloro-2-(2-dimetilamino-etoksi)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[2-cloro-5-(2-dietilamino-etoksi)-fenil]-urea, 523;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[3-trifluorometil-6-[3-(morfolina-4-il)-propoksi]-fenil]-urea, 584;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2-{2-[(2-metoksi-etil)-metil-amino]-etoksi}-5-trifluorometil-fenil)-urea, 572



;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(4-{2-[(2-metoksi-etil)-metil-amino]-etoksi}-3-trifluorometil-fenil)-urea, 572

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[3-trifluorometil-4-(2-metilamino-etoksi)-fenil]-urea, 514;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[5-trifluorometil-2-(2-metilamino-etoksi)-fenil]-urea, 514;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[3-trifluorometil-4-[3-(morfolina-4-il)-propoksi]-fenil]-urea, 584;

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[4-(1-metil-piperidin-4-iloksi)-3-trifluorometil-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il-metoksi)-3-trifluorometil-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[4-(piperidin-4-il-metoksi)-3-trifluorometil-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[2-(piperidin-4-il-metoksi)-5-trifluorometil-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[2-(1-metil-piperidin-4-il-metoksi)-5-trifluorometil-fenil]-urea.

## ES 2 332 319 T3

### Ejemplo 5

De manera análoga al ejemplo 1, los siguientes compuestos se obtienen de la siguiente manera:

- 5 1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea, 391;  
1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea, 440;  
1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-urea, 519;  
10 1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-urea, 416;  
1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-urea, 445;  
15 1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-urea, 456;  
1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea, 441;  
1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea, 470;  
20 1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea, 404;  
1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-tert.-butil-fenil)-urea, 428;  
25 1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-isopropil-fenil)-urea, 415;  
1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-acetil-fenil)-urea, 415;  
1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(4-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea, 471;  
30 1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-urea, 471;  
1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-etil-fenil)-urea, 400;  
35 1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-urea, 453;  
1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea, 471.

40 Los siguientes ejemplos corresponden a medicamentos:

### Ejemplo A

#### *Frascos para inyección*

45 Una solución de 100 g de una sustancia activa de la fórmula 1 y 5 g de hidrogenofosfato de sodio es regulada en 3 l de agua bidestilada con 2 n de ácido clorhídrico hasta alcanzar un pH de 6,5, es sometida a filtración estéril, trasvasada a frascos para inyección, liofilizada en condiciones estériles y cerrada estérilmente. Cada frasco para inyección contiene 5 mg de sustancia activa.

50

### Ejemplo B

#### *Supositorios*

55 Se funde una mezcla de 20 g de una sustancia activa de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se la vierte en moldes y se la deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de sustancia activa.

### 60 Ejemplo C

#### *Solución*

65 Se prepara una solución de 1 g de una sustancia activa de la fórmula I, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se regula a un pH de 6,8, se completa hasta alcanzar 1 l y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede ser utilizada en forma de gotas para los ojos.

## ES 2 332 319 T3

### Ejemplo D

#### *Pomada*

5 Se mezclan 500 mg de una sustancia activa de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

### Ejemplo E

#### 10 *Pastillas*

Una mezcla de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensan de manera usual para obtener pastillas, de modo tal que cada pastilla contenga 10 mg de sustancia activa.

15

### Ejemplo F

#### 20 *Grageas*

De manera análoga al ejemplo E, se prensan las pastillas que luego son revestidas de manera habitual con un baño de sacarosa, fécula de patata, talco, traganto y colorante.

### 25 Ejemplo G

#### *Cápsulas*

30 2 kg de sustancia activa de la fórmula I se rellenan de manera habitual en cápsulas de gelatina rígida, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

### Ejemplo H

#### 35 *Ampollas*

Una solución de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada es sometida a filtrado estéril, trasvasada a ampollas, liofilizada en condiciones estériles y cerrada. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

40

45

50

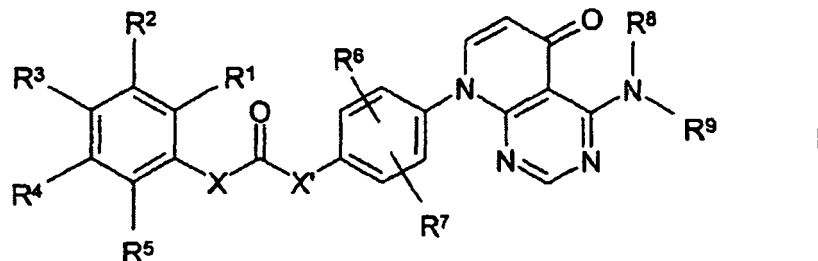
55

60

65

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula I



en la cual

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  representan, cada uno, independientemente entre sí, H, A, OH, OA, alqueno, alquino,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , NHA,  $\text{NA}_2$ , Hal, CN, COOH, COOA, -OHet, -O-alqueno-Het, -O-alqueno- $\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{CONR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{CH}(\text{OH})\text{-A}$  ó  $\text{-C(=O)-A}$ ,

dos radicales adyacentes, seleccionados entre  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  conjuntamente, también son  $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-O-CH}_2\text{-O-}$ ,  $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ ,  $\text{-O-CA}_2\text{-O-}$  o  $\text{-O-CF}_2\text{-O}$

$R^6$ ,  $R^7$ , son, independientemente entre sí, H, A, Hal, OH, OA o CN,

$R^8$ ,  $R^9$  son, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-6 átomos C, asimismo, uno o dos grupos  $\text{CH}_2$  pueden ser reemplazados por átomos O y/o N,

Het puede ser un heterociclo aromático saturado o insaturado con 1 a 4 átomos N, O y/o S, insustituido o mono, bi o trisustituido por Hal, A, OA, COOA, CN u oxígeno carbonilo (=O),

A es alquilo con 1 a 10 átomos de C, en el cual también pueden estar reemplazados 1-7 átomos de H por F y/o cloro,

X, X' son, cada uno independientemente entre sí, NH o están ausentes,

Hal es F, Cl, Br o I,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

## 2. Compuestos conforme a la reivindicación 1, los cuales

X es NH o está ausente,

X' es NH,

así como sus solvatos de uso farmacéutico, sales, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

## 3. Compuestos conforme a la reivindicación 1 o 2, en los cuales

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  representan, cada uno, independientemente entre sí, H, A, OH, OA,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , NHA,  $\text{NA}_2$ , Hal, CN, -OHet, -Oalqueno-Het, -O-alqueno- $\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{CH}(\text{OH})\text{-A}$  o  $\text{-C(=O)-A}$ ,

dos radicales adyacentes, seleccionados entre  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  conjuntamente, también son  $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-O-CH}_2\text{-O-}$ ,  $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ ,  $\text{-O-CA}_2\text{-O-}$  o  $\text{-O-CF}_2\text{-OR}^6$ ,

así como solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

## ES 2 332 319 T3

4. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, en los cuales

Het es un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, insustituido o que puede estar monosustituido por COOA o A,

así como solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en los cuales

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son H,

así como solvatos de uso farmacéutico, sales, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, en los cuales

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> son H,

así como solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, en los cuales

X es NH o está ausente,

X' es NH,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> representan, cada uno independientemente entre sí, H, A, OH, OA, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, Hal, CN, -OHet, -O-alkileno-Het, -O-alkileno-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CH(OH)-A o -C(=O)-A,

dos radicales adyacentes, seleccionados entre R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> conjuntamente, también son -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CA<sub>2</sub>-O- ó -O-CF<sub>2</sub>-O-

Het es un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, insustituido o que puede estar monosustituido por COOA o A,

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son H

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> son, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-6 átomos de C, asimismo, uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por átomos O y/o N,

así como solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

8. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, en los cuales

X es NH o está ausente,

X' es NH,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> representan, cada uno independientemente entre sí, H, A, OH, OA, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, Hal, CN, -OHet, -O-alkileno-Het, -O-alkileno-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CH(OH)-A o -C(=O)-A,

dos radicales adyacentes, seleccionados entre R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> conjuntamente, también son -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CA<sub>2</sub>-O- o -O-CF<sub>2</sub>-OR<sup>6</sup>,

R<sup>7</sup> son H,

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> son, independientemente entre sí, H o alquilo con 1-6 átomos C, asimismo, uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por átomos O y/o N,

Het es piperidina, pirrolidina, morfóli o piperacínil insustituido o monosustituido por COOA o A,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

## ES 2 332 319 T3

9. Compuestos conforme a la reivindicación 1, seleccionados del grupo de

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(4-cloro-5-trifluorometil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2,6-difluoro-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(4-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(4-metil-5-trifluorometil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2,3,4,5,6-pentafluoro-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2,4-dibromo-6-fluoro-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2,3,4-trifluoro-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[2-(1-tert.-butiloxicarbonil-piperidin-4-il)-fenil]-urea,

N-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-2,4-dicloro-benzamida,

N-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-4-cloro-5-trifluorometil-benzamida,

N-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[3-cloro-5-trifluorometil-2-(piperidin-4-iloxi)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[(2-fluoro-5-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[5-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[4-cloro-5-trifluorometil-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[2-fluoro-5-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[2-fluoro-5-[2-(piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[4-fluoro-2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[4-fluoro-2-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[3-cloro-4-[2-(morfolina-4-il)-etoxi]-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[4-fluoro-2-[2-(morfolina-4-il)-etoxi]-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[3-cloro-4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[4-cloro-2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-urea,

## ES 2 332 319 T3

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[2-cloro-5-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[3-trifluorometil-6-[3-(morfolina-4-il)-propoxi]-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2-{2-[(2-metoxi-etilo)-metilo-amino]-etoxi}-5-trifluorometilfenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(4-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-etoxi}-3-trifluorometilfenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[3-trifluorometil-4-(2-metilaminoetoxi)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[5-trifluorometil-2-(2-metilaminoetoxi)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[3-trifluorometil-4-[3-(morfolina-4-il)-propoxi]-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-3-trifluorometil-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-3-trifluorometil-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[4-(piperidin-4-il-metoxi)-3-trifluorometil-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[2-(piperidin-4-il-metoxi)-3-trifluorometil-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[2-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-5-trifluorometil-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-tert.-butil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-isopropil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-acetil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(4-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-[3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-etil-fenil)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-urea,

1-[4-(4-amino-5-oxo-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-fenil]-3-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea,

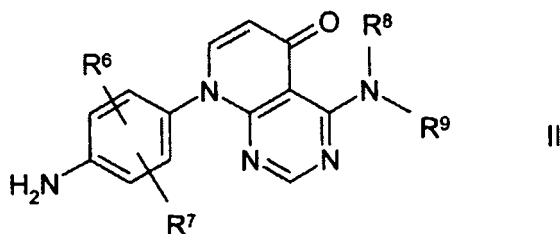
así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

## ES 2 332 319 T3

10. Procedimiento para la obtención de de compuestos de la fórmula I acorde a las reivindicaciones 1 a 9, así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, **caracterizado** porque

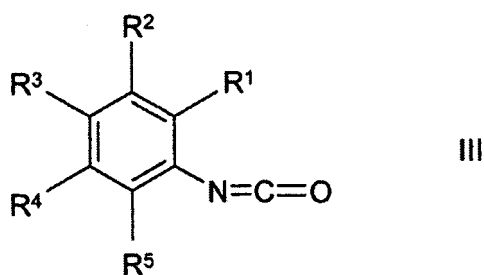
a) para la obtención de compuestos de la fórmula I, en la cual X, X' son NH,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la cual R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III

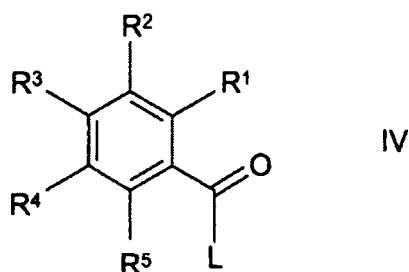


en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

o

b) para la obtención de compuestos de la fórmula I, en la cual X está ausente y X' es NH,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula IV



en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1, y

L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente reactivo,

y/o

una base o un ácido de la fórmula I es convertida en una de sus sales.

## ES 2 332 319 T3

11. Medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I acorde a la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, así como, eventualmente, excipientes y/o adyuvantes.

5 12. Utilización de compuestos acordes a la reivindicación 1 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, asimismo, la enfermedad por tratar es un tumor sólido.

10 13. Utilización acorde a la reivindicación 12, en la cual el tumor sólido proviene del grupo de los tumores del epitelio pavimentoso, de la vejiga, de estómago, de riñón, de cuello y cabeza, de esófago, de cuello de útero, de glándula tiroides, de intestino, de hígado, de cerebro, de próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de laringe y/o de pulmón.

15 14. Utilización acorde a la reivindicación 12, en la cual el tumor sólido proviene del grupo de leucemia monocitaria, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

20 15. Utilización acorde a la reivindicación 12, en la cual el tumor sólido proviene del grupo de adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

25 16. Utilización de compuestos acordes a la reivindicación 1 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, asimismo, la enfermedad por tratar es un tumor del sistema sanguíneo e inmune.

17. Utilización acorde a la reivindicación 16, asimismo, el tumor proviene del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, de la leucemia linfática aguda y/o de la leucemia linfática crónica.

30 18. Utilización de compuestos acordes a la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, asimismo, la enfermedad es una enfermedad ocular.

35 19. Utilización de compuestos acordes a la reivindicación 1 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones para la obtención de un medicamento para el tratamiento de la vascularización del globo ocular, retinopatía diabética, degeneración macular por envejecimiento y/o enfermedades infecciosas.

40 20. Utilización acorde a la reivindicación 19, en la cual la enfermedad infecciosa proviene del grupo de la artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis de contacto y reacción de hipersensibilidad retardada.

45 21. Utilización de compuestos acordes a la reivindicación 1 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones para la obtención de un medicamento para el tratamiento de patologías óseas, asimismo, la patología ósea proviene del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitis.

50 22. Utilización de compuestos de la fórmula I acorde a la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la obtención de un medicamento para el tratamiento de tumores sólidos, asimismo, se suministra una cantidad de acción terapéutica de un compuesto de la fórmula I en combinación con un compuesto del grupo de 1) modulador para la recepción de estrógeno, 2) modulador para la recepción de andrógeno, 3) modulador para la recepción de retinoide, 4) citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor proteína prenil transferasa, 7) inhibidor de la HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de la proteasa HIV, 9) inhibidor de la transcriptasa inversa y 10) otros inhibidores de la angiogénesis.

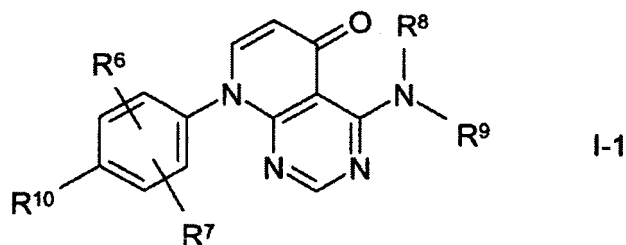
55 23. Utilización de compuestos de la fórmula I acorde a la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la obtención de un medicamento para el tratamiento de tumores sólidos, asimismo, se suministra una cantidad de acción terapéutica de un compuesto de la fórmula I en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo de 1) modulador para la recepción de estrógeno, 2) modulador para la recepción de andrógeno, 3) modulador para la recepción de retinoide, 4) citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor proteína prenil transferasa, 7) inhibidor de la HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de la proteasa HIV, 9) inhibidor de la transcriptasa inversa y 10) otros inhibidores de la angiogénesis.

65 24. Utilización de compuestos acordes a la reivindicación 1 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo de la psoriasis, artritis, infecciones, endometriosis, queloides, hiperplasia benigna de próstata, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inmunodeficientes.

## ES 2 332 319 T3

25. Utilización de compuestos acordes a la reivindicación 1 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo de cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer de epitelio pavimentoso, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer colonorectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de la glándula tiroides, linfoma, leucemia crónica y leucemia aguda.

26. Compuestos intermedios de la fórmula I-1



en la cual

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son, independientemente entre sí, H, A, Hal, OH, OA o CN,

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> son, independientemente entre sí, H, o A,

R<sup>10</sup> es NH<sub>2</sub> o NO<sub>2</sub>,

A es, en cada caso, independientemente entre sí, alquilo con 1 a 10 átomos de C, en el cual 1-7 átomos de H también pueden estar reemplazados por F y/o cloro,

Hal es F, Cl, Br o I,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

27. Compuestos intermedios conforme a la reivindicación 26, en los cuales

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son H

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> son H,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.