

373
408

Radicación : 00059237 00000003 Folios: 154
Fecha (AMB): 2003-11-07 17:38:45
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10**

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BAYER CORPORATION sociedad constituida y existente bajo las leyes de Pennsylvania, Estados Unidos de América Dirección: 100 Bayer Road, Pittsburgh, Pennsylvania 15205, Estados Unidos de América Teléfono: 604 72 10 E-mail: clientes@camyp.com Fax: 604 3223 Domicilio: Pittsburgh, Pennsylvania, Estados Unidos de América	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE AP DERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 E-mail: cavellier@cavellier.com Fax: 217 92 11 Domicilio: Bogotá, Colombia	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: <u>00.059.237</u> Clase: <u>C07D 237/000</u> Título del Invento: <u>PIRIDAZINAS SUSTITUIDAS Y PIRIDAZINAS FUSIONADAS CON ACTIVIDAD INHIBIDORA DE ANGIOGENESIS</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nueva memoria descriptiva y nuevo capítulo reivindicatorio con el propósito de proporcionar mayor claridad a la presente solicitud de patente.	
6	Comprobante de pago No. <u>03-78.146</u>	Fecha: <u>Octubre 27 de 2003</u>
7 Anexos	☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 82.000.00 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica	
8	NOMBRE: <u>EMILIO FERRERO</u> FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

PIRIDAZINAS SUSTITUÍDAS Y PIRIDAZINAS FUSIONADAS CON ACTIVIDAD
INHIBIDORA DE ANGIOGÉNESIS.

CAMPO

Esta solicitud se refiere a productos farmacéuticos heterocíclicos de pequeñas moléculas, y mas particularmente, a piridazinas sustituidas y fusionadas que tienen actividad inhibidora de angiogenesis.

ANTECEDENTES

La vasculogénesis involucra la formación *de novo* de vasos sanguíneos desde los precursores de células endoteliales o angioblastos. Las primeras estructuras vasculares en el embrión están formadas por vasculogénesis. La angiogénesis involucra el desarrollo de capilares de los vasos sanguíneos existentes, y es el mecanismo principal mediante el cual los órganos tales como el cerebro y el riñón son vascularizados. Aunque la vasculogénesis está restringida al desarrollo embrionario, la angiogénesis puede producirse en el adulto, por ejemplo durante el embarazo, el ciclo menstrual o la curación de heridas.

Un importante regulador de la angiogénesis y la vasculogénesis tanto en el desarrollo embrionario como en algunas enfermedades que dependen de angiogénesis, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); denominado también factor de permeabilidad vascular, (VPF). El VEGF representa una familia de isoformas mitógenas resultantes del empalme de la ARNm alternativo y que existen en formas homodiméricas. El receptor VEGF KDR es altamente específico para las células endoteliales vasculares (para revisiones, ver: Farrara et al. *Endocr. Rev.* 1992, 13,18; Neufield et al. *FASEB J.* 1999, 12,9).

La expresión VEGF es inducida por hipoxia (Shweiki et al. *Nature* 1992, 359, 843), así como también por una variedad de citoquinas y factores de

205.227
mgv/spt/
cnm/med/
smsb/ap/elr

crecimiento, tales como interleuquina-1, interleuquina-6, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento de transformación α y β .

Actualmente se ha informado que los miembros de la familia VEGF y el VEGF se adhieren a uno o más de tres tirosina quinasas receptoras de transmembrana (Mustonen et al. *J. Cell Biol.*, 1995, 129, 895), el receptor VEGF (conocido también como flt-1 (tirosina quinasa-1 de tipo fms)); El VEGFR-2 (conocido también como el dominio de inserto quinasa que contiene el receptor (KDR), el análogo de mûridos KDR conocido como quinasa-1 de hígado fetal (flk-1)); y VEGFR-3 (conocido también como flt-4). Se ha demostrado que el KDR y el flt-1 tienen diferentes propiedades de transducción de señales (Waltenberger et al. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 26988); Park et al. *Oncogene* 1995, 10, 135). Por lo tanto, el KDR sufre una fuerte fosforilación de tirosina dependiente de ligando en células intactas, mientras que el flt-1 exhibe una respuesta más débil. Por lo tanto, la adhesión de KDR es un requisito crítico para la inducción del espectro total de las respuestas biológicas intermediadas por VEGF.

In vivo, de VEGF, juega un rol central en la vasculogénesis, e induce a angiogénesis y la permeabilización de los vasos sanguíneos. La expresión de VEGF desregularizada contribuye al desarrollo de una cantidad de enfermedades que se caracterizan por procesos anormales de angiogénesis y/o hiperpermeabilidad. La regulación de la cascada de transducción de señales intermediada por VEGF proporcionará por lo tanto un modo útil para los procesos anormales de angiogénesis y/o hiperpermeabilidad.

La angiogénesis se considera un prerequisite absoluto para el desarrollo de tumores de mas de aproximadamente 1-2 mm. Pueden proveer oxígeno y nutrientes a las células en tumores más pequeños que este límite a través de difusión. Sin embargo, todo tumor dependen en la angiogénesis de un crecimiento continuo después de alcanzar cierto tamaño. Las células tumorígenas dentro de

las regiones hipóxicas de tumores responden mediante la estimulación de producción de VEGF, la cual desencadena la activación de las células endoteliales quiescentes para estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos. (Shweiki et al. *Proc. Nat'l. Acad. Sci.* 1995, 92, 768). Además, la producción de VEGF en regiones de tumores en las cuales no existe angiogénesis puede proseguir a través de la vía de transducción de señales ras (Grugel et al. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270, 25915; Rak et al. *Cancer Res.* 1995, 55, 4575). Los estudios de hibridización in situ han demostrado que la ARNm de VEGF está fuertemente sobreexpresado en una amplia variedad de tumores humanos, que incluyen el de pulmón (Mattern et al. *Br. J. Cancer* 1996, 73, 931), el de tiroides (Viglietto et al. *Oncogene* 1995, 11, 1569), mama (Brown et al. *Human Pathol.* 1995, 26, 86), tracto gastrointestinal (Brown et al. *Cancer Res.* 1993, 53, 4727; Suzuki et al. *Cancer Res.* 1996, 56, 3004), riñón y vesícula (Brown et al. *Am J. Pathol.* 1993, 1431, 1255), ovario (Olson et al. *Cancer Res.* 1994, 54, 1255) y cervical (Guidi et al. *J. Nat'l Cancer Inst.* 1995, 87, 12137) carcinomas, así como también angiosarcoma (Hashimoto et al. *Lab. Invest.* 1995, 73, 859) y varios tumores intracraneanos (Plate et al. *Nature* 1992, 359, 845; Phillips et al. *Int. J. Oncol.* 1993, 2, 913; Berkman et al. *J. Clin. Invest.*, 1993, 91, 153). Los anticuerpos neutralizadores monoclonales para KDR han demostrado ser muy eficaces para bloquear la angiogénesis de tumores (Kim et al. *Nature* 1993, 362, 841; Rockwell et al. *Mol. Cell. Differ* 1995, 3, 315).

La sobreexpresión de VEGF, por ejemplo bajo condiciones de extrema hipoxia, puede conducir a angiogénesis intraocular, lo da como resultado la hiperproliferación de vasos sanguíneos, que conduce eventualmente a la ceguera. Dicha cascada de eventos ha sido observada en una cantidad varia de retinopatías, incluyendo retinopatía diabética, oclusión isquémica retinal-venal, retinopatía de prematuridad (Aiello et al. *New Engl J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer et

al. *Labo. Invest.* 1995, 72, 638), y degeneración macular relacionada con la edad (AMD), ver López et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855).

En la artritis reumatoide (RA), el desarrollo interno de pannus vascular puede estar intermediado por la producción de factores angiogénicos. Los niveles de VEGF inmunoreactivos son elevados en el fluido sinovial de los pacientes con RA, mientras que los niveles de VEGF son bajos en el fluido sinovial de pacientes con otras formas de artritis con enfermedades degenerativas de las articulaciones. (Koch et al. *J. Immunol.* 1994, 152, 4149). El inhibidor de angiogénesis AGM-170 ha demostrado que evita la neovascularización de las articulaciones en el modelo de artritis de colágeno de rata (Peacock et al. *J. Exper. Med.* 1992, 175, 1135).

También se ha demostrado el incremento de la expresión de VEGF en piel psoriática, así como también los desórdenes de ampollas asociados con la formación de ampollas subepidérmicas, tales como pemfigoide con ampollas, eritema multiforme, y dermatitis herpetiformi (Brown et al. *J. Invest. Dermatol.* 1995, 104, 744).

Debido al hecho de que la transducción de la señal KDR conduce a la inhibición de angiogénesis intermediada por VEGF y permeabilización, los inhibidores de KDR serán útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por procesos anormales de angiogénesis y/o hiperpermeabilidad, incluyendo las enfermedades previamente mencionadas.

Ejemplos de ftalazinas y otras piridazinas fusionadas que son de estructura similar a la de la presente solicitud han sido descritas en las siguientes patentes o solicitudes de patentes: WO9835958 (Novartis), US 5.849.741, US 3.753.988, US 3.478.028 y JP 03106875. Otras referencias de la literatura a las ftalazinas son El-Feky, S.A. Bayoumy, B.E. y Abd El-Sami, Z.K. *Egypt. J. Chem.* (1991), Volume Date 1990, 33(2), 189-197; Duhault, J., Gonnard, P., y Fenard, S., *Bull.*

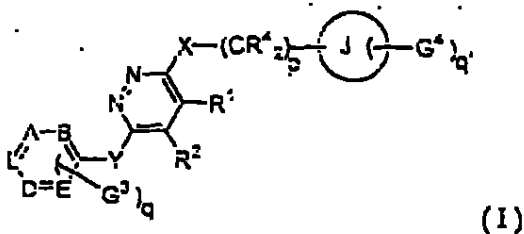
Soc. Chim. Biol., (1967), 49 (2), 177-190; y Holava, H.M. y Jr. Partyka, R.A. J. Med. Chem. (1969), 12, 555-556. Los compuestos de la presente invención son distintos de aquellos descritos en cada una de las precedentes referencias y únicamente la publicación Novartis describe dichos compuestos como inhibidores de angiogénesis.

Tal como se explicó precedentemente, los compuestos que inhiben la angiogénesis pueden aplicarse al tratamiento de una variedad de condiciones médicas, y por lo tanto, son deseables. Dichos materiales son el objeto de la presente solicitud.

RESUMEN

En su aspecto mas amplio, la presente invención se refiere a la suma de tres conjuntos de compuestos químicos, o sales farmacéuticamente aceptables o prodrogas de los mismos, superando cada uno de estos conjuntos a los otros. La fórmula estructural generalizada para los compuestos en cada uno de los tres conjuntos de compuestos es la misma, pero debe observarse que las definiciones de los varios grupos que comprenden la estructura general en cada conjunto difieren un poco. Por lo tanto, los conjuntos de compuestos químicos definidos difieren entre sí, pero se superponen en sus alcances.

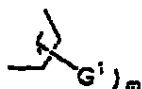
El primer conjunto de compuestos tiene la fórmula estructural generalizada:



en la cual

R^1 y R^2 :

- (ii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



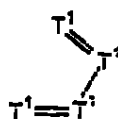
donde se logra la adhesión a través de los átomos de carbono terminales;

- iii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



donde la adhesión se logra a través de los átomos de carbono terminales; o

- iv) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



en la cual uno o dos miembros de anillo T¹ son N y los otros CH, y la adhesión se logra a través de átomos terminales.

En las subestructuras de puente precedentes, el subcripto m es 0 o un número entero de 1 – 4, lo cual indica que los anillos fusionados resultantes pueden ser opcionalmente portadores de hasta cuatro sustituyentes G¹.

G¹ es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en -N(R⁶)₂; -NR³COR⁶; halógeno; alquilo; cicloalquilo; alquénilo inferior; cicloalquénilo inferior; alquilo sustituido con halógeno; alquilo sustituido con amino; alquilo sustituido con N-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N,N-

dialquilamino inferior; alquilo substituído con N-alcanoilamino inferior; alquilo substituído con hidroxí; alquilo substituído con ciano; alquilo substituído con carboxí; alquilo substituído con alcóxicarbonilo inferior; alquilo substituído con alcóxicarbonilo inferior; alquilamino substituído con halógeno; alquilamino substituído con amino; alquilamino substituído con N-alquilamino inferior; alquilamino substituído con N,N-di alquilamino inferior; alquilamino substituído con N-alcanoilamino inferior; alquilamino substituído con hidroxí; alquilamino substituído con ciano; alquilamino substituído con carboxí; alquilamino substituído con alcóxicarbonilo inferior; alquilamino substituído con fenil alcóxicarbonilo inferior; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; alcoxi inferior halogenado; alquiltíio inferior halogenado; alquilsulfonilo inferior halogenado; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; NO_2 ; $-CN$; amidino; guanidino; sulfo; $-B(OH)_2$; árido opcionalmente substituído; heteroarilo opcionalmente substituído; heterociclilo saturado opcionalmente substituído; heterociclilo insaturado opcionalmente parcialmente substituído; $-OCO_2R^3$; heteroarilalquilo opcionalmente substituído; heteroariloxi opcionalmente substituído; $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente substituído); heteroarilalquilo opcionalmente substituído; $-S(O)_p$ heteroarilalquilo opcionalmente substituído; $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2(R^6)_2$; y $-NR^3CON(R^6)_2$.

El grupo R^3 es H o alquilo inferior. R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H; alquilo; árido opcionalmente substituído; y arilalquilo inferior opcionalmente substituído.

En la fórmula estructural generalizada (I), R^4 es H, halógeno, o alquilo inferior; el subscrito p es 0, 1, ó 2; y X está seleccionado del grupo que consiste en O, S y NH.

La porción de enlace Y está seleccionada del grupo que consiste en:

$-CR^4_2$; $_n$ - $S(O)_p$ -(heteroarilo de 5 miembros)- CR^4_2 ; $_n$ - $C(G^2)R^4$;- $-CR^4_2$; $_n$;- $-O-CH_2$;- $-S(O)$;- $-S(O)_2$; $-SCH_2$; $-S(O)$ $S(O)_2$; $S(O)_2CH_2$;- $-CH_2S(O)$;- y $-CH_2S(O)$; $_2$. En los

primeros dos miembros de la precedente lista de posibles grupos Y, los subscripts n y s son cada uno independientemente 0 o un número entero de 1 –

2. El sustituyente G^2 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CN}$; $-\text{CO}_2\text{R}^3$; $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$; y $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$.

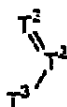
En el anillo que se muestra a la izquierda en la fórmula estructural generalizada (I), A y D representan independientemente N ó CH; B y E representan independientemente N ó CH; y L representa N ó CH; con las condiciones de que a) la cantidad de átomos N en el anillo que contienen A, B, D, E, y L es 1, 2, ó 3; y b) cuando L representa CH, por lo menos una de A y D es un átomo N. El subcripto q, que indica la cantidad de posibles sustituyentes G^3 en el anillo, es 1 ó 2. Las porciones sustituyentes G^3 están sustituidos del grupo que consiste en alquilo inferior; $-\text{NR}^3\text{COR}^6$; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcoxicarbonilo inferior; $-\text{OR}^6$; $-\text{SR}^6$; $\text{S}(\text{O})\text{R}^6$; $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$; $-\text{OCOR}^6$; COR^6 ; $-\text{CO}_2\text{R}^6$; CH_2OR^3 ; $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$; $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclilo saturado opcionalmente sustituido; heterociclilo insaturado opcionalmente parcialmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; $-\text{S}(\text{O})_p$ heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$; y $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$.

J es un anillo seleccionado del grupo que consiste en arilo; piridilo; y cicloalquilo. el subcripto q' representa la cantidad de sustituyentes G^4 en el anillo J y es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5.

Los posibles sustituyentes G^4 del anillo J están seleccionados del grupo que consiste en $\text{N}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{COR}^6$; halógeno; alquilo; cicloalquilo; alquenilo

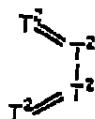
inferior; cicloalquenilo inferior; alquilo sustituido con halógeno; alquilo sustituido con amino; alquilo sustituido con N-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilo sustituido con hidroxí; alquilo sustituido con ciano; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior; alquilo sustituido con fenilalcóxicarbonilo inferior; alquilamino sustituido con halógeno; alquilamino sustituido con amino; alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilamino sustituido con hidroxí; alquilamino sustituido con ciano; alquilamino sustituido con carboxi; alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior; alquilamino sustituido con fenilalcóxicarbonilo inferior; -OR⁶ -SR⁶; S(O)R⁶; S(O)₂R⁶; alcoxi inferior halogenado; alquiltio inferior halogenado; alquilsulfonilo inferior halogenado; -OCOR⁶ COR⁶; -CO₂R⁶; -CON(R⁶)₂; CH₂OR³; -NO₂; -CN; amidino; guanidino; sulfo; -B(OH)₂; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclilo saturado opcionalmente sustituido; heterociclilo insaturado parcialmente opcionalmente sustituido; OCO₂R³; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; -S(O)_p heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; -S(O)_p heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; -CHO; OCON(R⁶)₂; -NR³CO₂R⁶; -NR³CON(R⁶)₂; así como también los puentes formadores de anillo fusionados unidos y conectados en posiciones adyacentes del anillo J, teniendo dichos puentes las estructuras:

a)



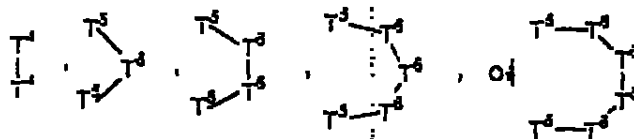
en las cuales cada T^2 representa independientemente N, CH, ó CG^4 ; T^3 representa S, O, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$ ó NR^3 ; y la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^2 y T^3 ;

b)



en las cuales cada T^2 representa independientemente N, CH, ó CG^4 ; con la condición de que un máximo de dos átomos de puente T^2 puede ser N; y la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^2 ; y

c)

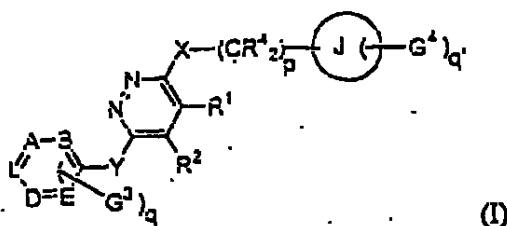


donde cada T^4 , T^5 , y T^6 representan O, S, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$ ó NR^3 ; y la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^4 ó T^5 , con las condiciones de que:

- i) cuando una T^4 es O, S, ó NR^3 , la otra T^4 es CR^4G^4 ó $C(R^4)_2$;
- ii) un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 puede contener un máximo de dos heteroátomos de O, S, ó N; y
- iii) en un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 , cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos O, ó cuando dos grupos T^6 son átomos O, dichos átomos O están separados mediante por lo menos un átomo de carbono.

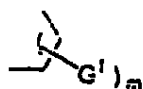
Las condiciones adicionales son que, 1) en G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , cuando dos grupos R^6 son cada uno alquilo y están situados en el mismo átomo N, pueden estar ligados mediante un enlace, un O, un S, ó un NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5 – 7 átomos en el anillo; y 2) cuando un anillo arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido, este anillo puede ser portador de hasta 5 sustituyentes que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, mono-alquilo inferior amino sustituido, di-alquilo inferior-amino sustituido, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior; alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, alcanoiloxi inferior, $-CO_2R^3$; $-CHO$, CH_2R^3 ; OCO_2R^3 ; $CON(R^6)_2$; $OCO N(R^6)_2$; $-NR^3CON(R^6)_2$; nitro, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, y ciano.

El segundo conjunto de compuestos tiene la fórmula estructural generalizada



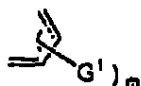
en la cual R^1 y R^2 :

- i) representan independientemente H o alquilo inferior;
- ii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura

420
385

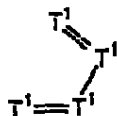
en la cual la adhesión se logra mediante los átomos de carbono terminales;

iii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



donde la adhesión se logra mediante los átomos de carbono; o

iv) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



donde uno o dos miembros de anillo T' y N y los otros son CH, y la adhesión se logra a través de los átomos terminales.

En las subestructuras de puente precedentes, el suscripto m es 0 o un número entero 1 – 4; lo cual indica que los anillos fusionados resultantes pueden ser portadores opcionalmente de hasta cuatro sustituyentes G' .

G' es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en: $\text{N}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{COR}^6$; halógeno; alquilo; cicloalquilo; alquenilo inferior; cicloalquenilo inferior; alquilo sustituido con halógeno; alquilo sustituido con amino; alquilo sustituido con N-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilo sustituido con hidroxilo; alquilo sustituido con ciano; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior; alquilo sustituido con

421
386

fenilalcoxicarbonilo inferior; alquilamino sustituido con halógeno; alquilamino sustituido con amino; alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N,N-dialquilamino inferior; alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilamino sustituido con hidroxí; alquilamino sustituido con ciano; alquilamino sustituido con carboxi; alquilamino sustituido con alcoxicarbonilo inferior; alquilamino sustituido con fenilalcoxicarbonilo inferior; -OR⁶ -SR⁶; S(O)R⁶; S(O)₂R⁶; alcoxi inferior halogenado; alquiltio inferior halogenado; alquilsulfonilo inferior halogenado; -OCOR⁶ -COR⁶; -CO₂R⁶; -CON(R⁶)₂; -CH₂OR³; -NO₂; -CN; amidino; guanidino; sulfo; -B(OH)₂; arilo sustituido opcionalmente; heteroarilo sustituido opcionalmente; heterociclilo saturado sustituido opcionalmente; heterociclilo insaturado parcialmente sustituido opcionalmente; -OCO₂R³; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; -S(O)_p (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; -S(O)_p (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); -CHO; -OCON(R⁶)₂; -NR³CO₂R⁶; y -NR³CON₂R⁶.

El grupo R³ es H o alquilo inferior. R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H; alquilo; arilo opcionalmente sustituido; y arilalquilo inferior opcionalmente sustituido.

En la fórmula estructural generalizada (I), R⁴ es H, halógeno, o alquilo inferior; el subíndice p es 0, 1, ó 2; y X está seleccionada del grupo que consiste en O, S, y NH.

La porción de enlace Y está seleccionada del grupo que consiste en: alquilenio inferior opcionalmente sustituido con OH

ó Oacil; -CH₂-O-; -CH₂-S-; -CH₂-NH-; -O-; -S-; -NH-; -(CR⁴)_n-S(O)_p (heteroarilo de 5 miembros)- (CR⁴)_s; -(CR⁴)_n-C(G²)(R⁴)-(CR⁴)_s; -O-CH₂-; S(O)-; -S(O)₂; SCH₂; -S(O)SCH₂; -S(O)₂SCH₂; -CH₂S(O)-; y -CH₂S(O)₂. En el octavo y noveno miembro de la lista precedente de posibles grupos Y, los subíndices n y s

422
387

son cada uno independientemente 0 o un número entero de 1 – 2. El sustituyente G^2 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CN}$; $-\text{CO}_2\text{R}^3$; $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$; y $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$.

En el anillo que se muestra a la izquierda en la fórmula estructural generalizada (I), A y D representan independientemente N ó CH; B y E representan independientemente N ó CH; y L representa N ó CH; con las condiciones de que a) la cantidad total de átomos N en el anillo que contiene A, B, D, E, y L es 1, 2, ó 3; y b) cuando L representa CH, por lo menos uno de A y D es un átomo N. El subíndice q_1 que indica la cantidad de posibles sustituyentes G^3 en el anillo, es 0, 1, ó 2. Las porciones sustituyentes G^3 están seleccionadas del grupo que consiste en alquilo inferior; $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$, alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior; OR^6 $-\text{SR}^6$; $\text{S}(\text{O})\text{R}^6$; $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$; $-\text{OCOR}^6$; $-\text{COR}^6$; CO_2R^6 ; $-\text{CH}_2\text{OR}^3$; $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$; $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclilo saturado opcionalmente sustituido; heterociclilo insaturado parcialmente opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$; y $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$.

J es un anillo seleccionado del grupo que consiste en arilo; piridilo; y cicloalquilo. El subíndice q' representa la cantidad de sustituyentes G^4 en el anillo J y es 1, 2, 3, 4 ó 5.

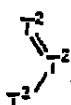
Los posibles sustituyentes G^4 en el anillo J están seleccionados del grupo que consiste en $-\text{N}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{COR}^6$; halógeno; alquilo; cicloalquilo; alquenilo inferior; cicloalquenilo inferior; alquilo sustituido con halógeno; alquilo sustituido con amino; alquilo sustituido con N-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilo

423
388

sustituido con hidroxí; alquilo sustituido con ciano; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior; alquilo sustituido con fenilalcóxicarbonilo inferior; alquilamino sustituido con halógeno; alquilamino sustituido con amino; alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilamino sustituido con hidroxí; alquilamino sustituido con ciano; alquilamino sustituido con carboxi; alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior; alquilamino sustituido con fenilalcóxicarbonilo inferior; OR^6 ; $-SR^6$; $S(O)R^6$; $S(O)_2R^6$; alcoxí inferior halogenado; alquiltío inferior halogenado; alquilsulfonilo inferior halogenado; $-OCOR^6$; $-COR^6$; CO_2R^6 ; $-CON(R^6)_2$; CH_2OR^3 ; $-NO_2$; $-CN$; amidino; guanidino; sulfo; $-B(OH)_2$; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclilo saturado opcionalmente sustituido; heterociclilo insaturado parcialmente opcionalmente sustituido; $-OCO_2R^3$; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; $S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$ y $-NR^3CO_2R^6$; así como también

puentes formadores de anillo fusionados adheridos y conectados en posiciones adyacentes del anillo J, teniendo dichos puentes las estructuras:

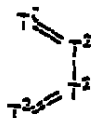
a)



donde cada T^2 representa independientemente N, CH ó CG^4 ; T^3 representa S, O, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$ ó NR^3 ; y la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^2 y T^3 .

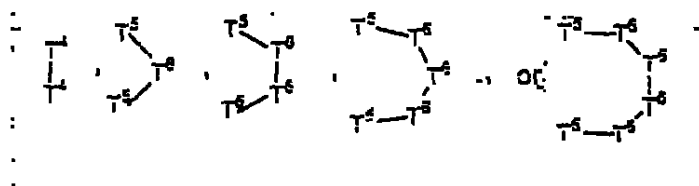
424
389

b)



donde cada T^2 representa independientemente N, CH, ó CG^4 ; con la condición de que un máximo de dos átomos puente T^2 pueden ser N; y la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^2 ; y

c)



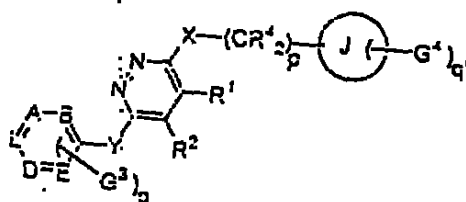
donde cada T^4 , T^5 , y T^6 representan independientemente O, S, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$, ó NR^3 ; y la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^4 ó T^5 ; con la condición de que:

- i) cuando una T^4 es O, S, ó NR^3 , la otra T^4 es CR^4G^4 ó $C(R^4)_2$;
- ii) un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 puede contener un máximo de dos heteroátomos de O, S, ó N; y
- iii) en un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 , cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos O, ó cuando dos grupos T^6 son átomos O, dichos átomos O están separados mediante por lo menos un átomo de carbono.

Las condiciones adicionales son que, 1) en G^1 , G^2 , G^3 , y G^4 , cuando dos grupos R^6 son cada uno alquilo y están situados en el mismo átomo N, pueden estar ligados mediante un enlace, un O, un S, o un NR^3 , para formar un heterociclo que contiene N de 5 – 7 átomos de anillo; y 2) cuando un anillo arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido, este anillo puede ser

portador de hasta 5 sustituyentes que están seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, amino sustituido con mono-alquilo inferior, amino sustituido con di-alquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, alcanoiloxi inferior ; $-\text{CO}_2\text{R}^3$; $-\text{CHO}$, CH_2R^3 ; OCO_2R^3 ; $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$; $\text{OCO}-\text{N}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$; nitro, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, y ciano.

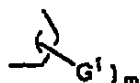
El tercer conjunto de compuestos tiene la fórmula estructural generalizada



en la cual

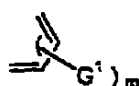
R^1 y R^2 :

- i) representan independientemente H o alquilo inferior;
- ii) forman conjuntamente un puente que tiene la estructura



donde la adhesión se logra a través de los átomos de carbono terminales;

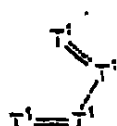
- iii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



426
391

donde la adhesión se logra a través de átomos de carbono terminales; o

iv) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



donde uno o dos miembros de anillo T^1 son N y los otros son CH, y la adhesión se logra a través de átomos terminales.

En las subestructuras de puentes anteriores, el suscripto m es 0 o un número entero de 1 - 4; lo cual indica que los anillos fusionados resultantes pueden ser opcionalmente portadores de hasta cuatro sustituyentes G^1 .

G^1 es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halógeno; alquilo; cicloalquilo; alquenilo inferior; cicloalquenilo inferior; alquilo sustituido con halógeno; alquilo sustituido con amino; alquilo sustituido con N-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N,N-dialquilamino inferior; alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilo sustituido con hidroxilo; alquilo sustituido con ciano; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior; alquilo sustituido con fenilalcóxicarbonilo inferior; alquilamino sustituido con halógeno; alquilamino sustituido con amino; alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilamino sustituido con hidroxilo; alquilamino sustituido con ciano; alquilamino sustituido con carboxi; alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior; alquilamino sustituido con fenil alcóxicarbonilo inferior; OR^6 $-SR^6$; $S(O)R^6$; $S(O)_2R^6$; alcoxi inferior halogenado; alquiltio inferior halogenado; alquilsulfonilo inferior halogenado; $-OCOR^6$; $-COR^6$; CO_2R^6 ; $-CON(R^6)_2$ $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; amidino; guanidino; sulfo; $-B(OH)_2$; anilo

427
392

opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclilo saturado opcionalmente sustituido; heterociclilo insaturado parcialmente opcionalmente sustituido; $-\text{OCO}_2\text{R}^3$; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; $\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); $-\text{CHO}$; $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$; y $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$. El grupo R^3 es H o alquilo inferior. R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H; alquilo; arilo opcionalmente sustituido; y arilalquilo inferior opcionalmente sustituido.

En la fórmula estructural generalizada (I), R^4 es H, halógeno, o alquilo inferior; el subcripto p es 0, 1, ó 2; y X está seleccionada del grupo que consiste en O, S, y NH.

La porción de enlace Y está seleccionada del grupo que consiste en: alquileo inferior opcionalmente sustituido con OH

ó OAcilo; $-\text{CH}_2\text{O}-$; $-\text{CH}_2\text{S}-$; $-\text{CH}_2\text{NH}-$; $-\text{O}-$; $-\text{S}-$; $-\text{NH}-$; $-(\text{CR}^4_2)_n-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilo de 5 miembros)- $-(\text{CR}^4_2)_s$; $-(\text{CR}^4_2)_n\text{C}(\text{G}^2)(\text{R}^4)-(\text{CR}^4_2)_s$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-$; $\text{S}(\text{O})_2$; SCH_2 ; $\text{S}(\text{O})\text{SCH}_2$; $\text{S}(\text{O})_2\text{SCH}_2$; $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$; y $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$. En el octavo y noveno miembro de la lista precedente de posibles grupos Y , los subcriptos n y s son cada uno independientemente 0 o un número entero de 1 – 2. El sustituyente G^2 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CN}$; $-\text{CO}_2\text{R}^3$; $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$; y $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$.

En el anillo que se muestra a la izquierda en la fórmula estructural generalizada (I), A y D representan independientemente N ó CH; B y E representan independientemente N ó CH; y L representa N ó CH; con las condiciones de que a) la cantidad total de átomos N en el anillo que contiene A, B, D, E, y L es 1, 2, ó 3; y b) cuando L representa CH, por lo menos uno de A y D es un átomo N. El subcripto q , que indica la cantidad de posibles sustituyentes G^3 en el anillo, es 0,

428
393

1, ó 2. Las porciones sustituyentes G^3 están seleccionadas del grupo que consiste en alquilo inferior; $-NR^3CO_2R^6$, alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcóxicarbónilo inferior; OR^6 $-SR^6$; $S(O)R^6$; $S(O)_2R^6$; $-OCOR^6$; $-COR^6$; CO_2R^6 ; $-CH_2OR^3$; $-CON(R^6)_2$; $S(O)_2N(R^6)_2$; $-NO_2$; $-CN$; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclilo saturado opcionalmente sustituido; heterociclilo insaturado parcialmente opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquiloxi opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; y $-NR^3CON(R^6)_2$

J es un anillo seleccionado del grupo que consiste en arilo; piridilo; y cicloalquilo. El suscripto q' representa la cantidad de sustituyentes G^4 en el anillo J y es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

Los posibles sustituyentes G^4 en el anillo J están seleccionados del grupo que consiste en heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquiloxi opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$; así como también

puentes formadores de anillos fusionados adheridos y conectados en posiciones adyacentes del anillo J; teniendo dichos puentes las estructuras:

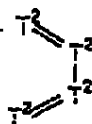
a)



429
394

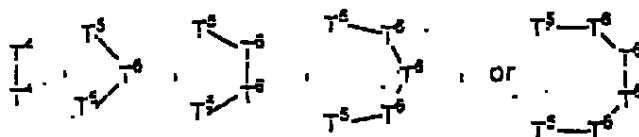
donde cada T^2 representa independientemente N, CH, ó CG^4 ; T^3 representa S, O, CR^4 , $C(R^4)_2$, ó NR^3 ; y la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^2 y T^3 ; y

b)



donde cada T^2 representa independientemente N, CH, ó CG^4 ; con la condición de que un máximo de dos átomos puente T^2 pueden ser N; y la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^2 ; y

c)



donde cada T^4 , T^5 , y T^6 representan independientemente O, S, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$, ó NR^3 ; y la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^4 ó T^5 ; con la condición de que:

- i) cuando una T^4 es O, S, ó NR^3 , la otra T^4 es CR^4G^4 ó $C(R^4)_2$;
- ii) un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 puede contener un máximo de dos heteroátomos de O, S, ó N; y
- iii) en un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 , cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos O, ó cuando dos grupos T^6 son átomos O, dichos átomos O están separados mediante por lo menos un átomo de carbono.

Las condiciones adicionales son que, 1) en G^1 , G^2 , G^3 , y G^4 , cuando dos grupos R^6 son cada uno alquilo y están situados en el mismo átomo N, pueden estar ligados mediante un enlace, un O, un S, o un NR^3 , para formar un heterociclo que contiene N de 5 – 7 átomos de anillo; y 2) cuando un anillo ariilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido, este anillo puede ser portador de hasta 5 sustituyentes que están seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, amino sustituido con mono-alquilo inferior, amino sustituido con di-alquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltío inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltío inferior halogenado, alcanoiloxi inferior ; $-CO_2R^3$; $-CHO$, CH_2R^3 ; OCO_2R^3 ; $CON(R^6)_2$; $OCO-N(R^6)_2$; $-NR^3CON(R^6)_2$; nitro, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, y ciano.

Las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos así como también las prodrogas de estos compuestos comúnmente utilizadas tales como los derivados O-acilo de los compuestos de la invención que contienen grupos hidroxilo están también dentro del alcance de la invención.

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o mas de los compuestos de la invención, o sus sales o prodrogas, en un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere también a un método para usar estos materiales, para tratar un mamífero que tiene una condición caracterizada por procesos anormales de angiogénesis o de hiperpermeabilidad que comprenden administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal o prodroga del mismo que es eficaz para tratar la condición.

431
396

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones:

El prefijo "inferior" se refiere a un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7 átomos, especialmente hasta e incluyendo un máximo de 5 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados con ramificación simple o múltiple.

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado que tiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado con ramificación simple o múltiple. Alquilo es especialmente alquilo inferior.

Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales, y similares, ésta se toma como un compuesto único, una sal, o similares.

Puede estar presente cualquier átomo de carbono asimétrico en la configuración (R), (S) ó (R,S), preferiblemente en la configuración (R)- ó (S). Los sustituyentes en un doble enlace o en un anillo pueden estar presentes en forma cis- (=Z-) o trans (= E-). Los compuestos pueden estar por lo tanto presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, preferiblemente como enantiómeros-diaestereómeros puros y que tienen dobles enlaces puros cis- o trans-.

El alquileo inferior Y puede ser ramificado o lineal pero preferiblemente es lineal, especialmente metileno ($-\text{CH}_2$); etileno ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$); trimetileno ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$) o tetrametileno ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$). Cuando Y es alquileo inferior, preferiblemente es metileno.

"Arilo" se refiere a un radical aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, fluorenilo o fenantrenilo.

"Halógeno" se refiere a fluor, cloro, bromo, o yodo pero especialmente es fluor, cloro o bromo.

"Piridilo" se refiere a 1-, 2-, ó 3-piridilo pero especialmente es 2- ó 3-piridilo.

432 397

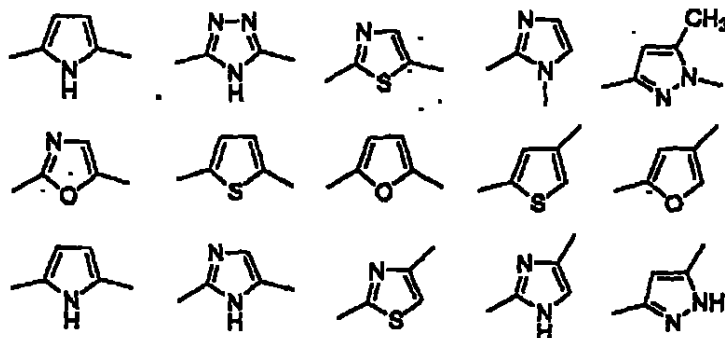
"Cicloalquilo" es un carbociclo saturado que contiene entre 3 y 12 átomos de carbono pero preferentemente 3 a 8 átomos de carbono.

"Cicloalquenilo" se refiere a un carbociclo no reactivo y no aromático insaturado que contiene entre 3 y 12 átomos de carbono pero preferiblemente 3 a 8 átomos de carbono y hasta tres dobles enlaces. Es bien sabido por los expertos en la materia que los grupos cicloalquenilo que difieren de los aromáticos porque carecen únicamente de un doble enlace tal como ciclohexadieno no son suficientemente no reactivos para ser sustancias de drogas razonables y que por lo tanto su uso como sustituyentes no está dentro del alcance de la invención.

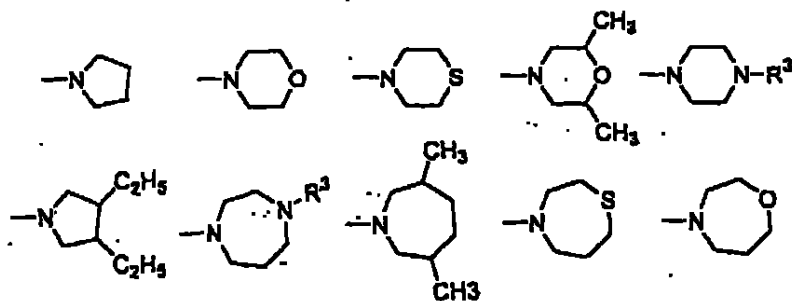
Los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo pueden contener puntos ramificados de modo que están sustituido con grupos alquilo o alquenilo. Ejemplos de dichos grupos cíclicos ramificados son 3,4-dimetilciclopentilo, 4-allylciclohexil ó 3-ethylcyclopent-3-enilo.

Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, tales como, por ejemplo, sales de adición de ácido, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, de los compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico. Entre los ácidos inorgánicos apropiados, están por ejemplo, los ácidos halogenados tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados son, por ejemplo, ácido carboxílico, fosfónico, sulfónico, o sulfámico, por ejemplo ácido acético, propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido hidroisobutírico, ácido glucónico, ácido glucosemonocarboxílico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido acelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucárico, ácido galactárico, aminoácidos tales como ácido glutámico, ácido aspártico, N-metilglicina, ácido acetilaminoacético, N-acetilasparagina o N-acetilcisteína, ácido pirúrico, ácido acetoacético, fosfoferina, ácido 2- ó 3-glicerofosfórico.

En la definición de Y, el diradical "-(heteroarilo de 5 miembros)-" denota un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionado de O, S, y N, siendo la cantidad de átomos N de 0-3 y la cantidad de átomos O y S siendo cada una de 0-1 y están conectados al azufre desde un carbono y a $-(CR^4)_s-$ a través de un átomo de C y N. Ejemplos de dichos diradicales incluyen



En las definiciones de G^1 , G^2 y G^3 , y G^4 se manifiesta que cuando dos grupos R^6 se encuentran en un solo N, pueden combinarse en un heterociclo de 5-7 átomos. Ejemplos de dichos heterociclos incluyendo el N al cual están unidos son



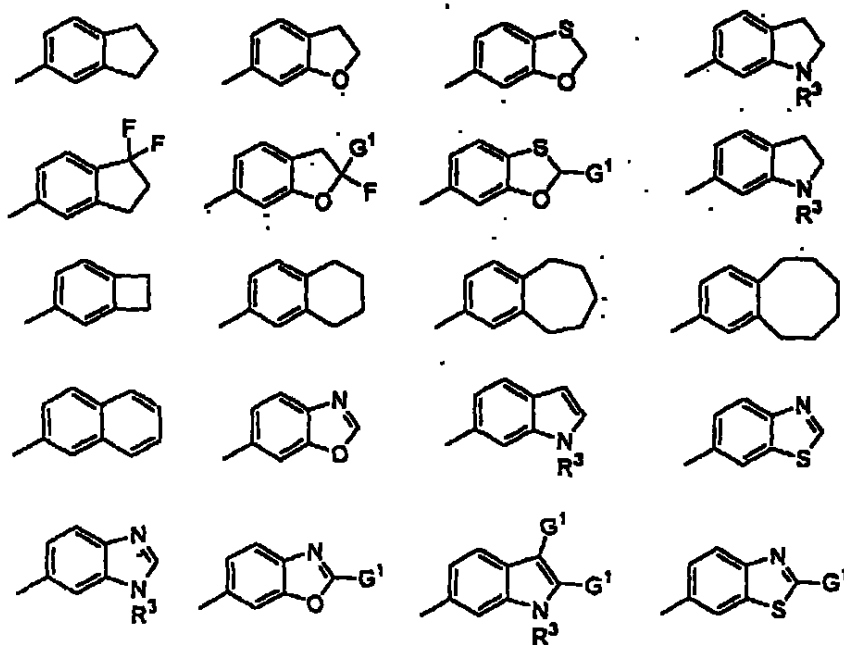
"Heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un sistema heterocíclico de cinco a siete miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar insaturado o total o parcialmente

saturado, y que no está sustituido o está sustituido especialmente con alquilo inferior, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo o ter-butilo.

Cuando se dice que un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido, este anillo puede ser portador de hasta 5 sustituyentes los cuales están independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, amino mono- o dialquilo inferior sustituido, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado tal como trifluormetilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado tal como trifluormetoxi, alquiltio inferior halogenado tal como, trifluormetiltio, alcanoiloxi inferior, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{OCO N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$, nitro, amidino, guanidina, mercapto, sulfo y ciano.

En el anillo adherido Y, los miembros del anillo A, B, D, E, y puede ser N o CH, entendiéndose que los sustituyentes opcionales G^3 están necesariamente unidos al carbono y no al nitrógeno, y que cuando un carbono determinado es portador de un grupo sustituyente G^3 , este grupo G^3 está en lugar del átomo de H del cual sería portador el carbono en ausencia del grupo G^3 .

Ejemplos del anillo J conjuntamente con dos porciones adyacentes G^4 que tomados conjuntamente forman un segundo anillo fusionado son:



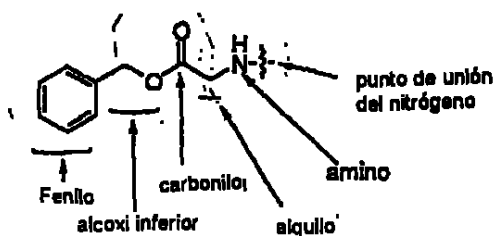
"Heteroarilo" se refiere a un sistema aromático bicíclico fusionado o monocíclico con entre 5 y 10 átomos en total, de los cuales 1-4 son heteroátomos seleccionados del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre y siendo el resto carbono. Heteroarilo es preferiblemente un sistema monocíclico con 5 o 6 átomos en total, de los cuales 1-3 son heteroátomos.

"Alquenilo" se refiere a un radical insaturado que tiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono y que puede ser lineal o ramificado con ramificación simple o múltiple y que contiene hasta 3 dobles enlaces. Alquenilo es especialmente alquenilo inferior con hasta 2 dobles enlaces.

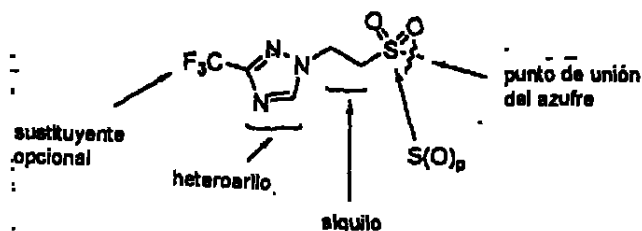
"Alcanoilo" se refiere a alquilcarbonilo y especialmente es alquilcarbonilo inferior.

Alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado y alquiltio inferior halogenado son sustituyentes en los cuales las porciones alquilo están sustituidas en forma parcial o completa con halógenos preferiblemente con cloro y/o flúor y aún más preferiblemente con flúor. Ejemplos de dichos sustituyentes son trifluormetilo, trifluormetoxi, trifluormetiltio, 1,1,2,2-tetrafluoretoxi, diclorometilo, fluormetilo y difluormetilo.

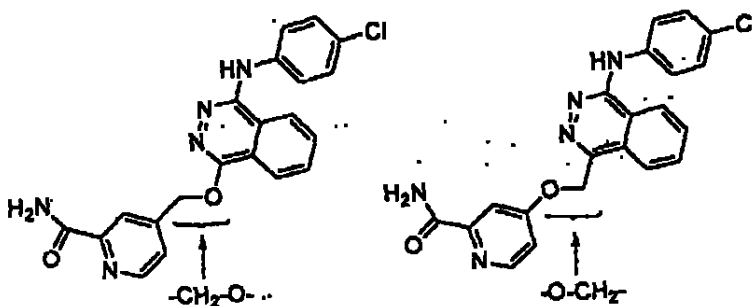
Cuando un sustituyente es denominado como una cadena de fragmentos tal como "alquilamino sustituido con fenil-alcoxicarbonilo inferior", se entiende que el punto de unión es la porción final de esta cadena (en este caso amino) y que los otros fragmentos de esta cadena están conectados entre sí en secuencia del modo en que están enumerados en la cadena. Por lo tanto, un ejemplo de "alquilamino sustituido con fenil-alcoxicarbonilo inferior" es:



Cuando un sustituyente se denomina como una cadena de fragmentos con un enlace al comienzo (típicamente escrito con un guión) tal como " $\text{S(O)}_p(\text{heteroarilalquilo opcionalmente sustituido})$ ", se entiende que el punto de unión es en el primer átomo de esta cadena (en este caso S o azufre) y que los otros fragmentos de esta cadena están conectados entre sí en secuencia en la forma en la que están enumerados en la cadena. Por lo tanto un ejemplo de " $\text{S(O)}_p(\text{heteroarilalquilo opcionalmente sustituido})$ " es:



Es necesario tener en cuenta que la porción más hacia la izquierda de cada una de las variantes del enlace Y está conectada al anillo que contiene A, B, D, E y L y que la porción más hacia la derecha del enlace está conectada al fragmento piridazina de las fórmulas generalizadas. Por lo tanto ejemplos del uso del enlace " $\text{-CH}_2\text{-O-}$ " o del enlace " O-CH_2 " están representados en los siguientes compuestos de la invención:



Los grupos preferidos y los más preferidos:

En la fórmula estructural generalizada (I), los grupos preferidos son

437
402

los siguientes.

R^1 y R^2 preferiblemente:

i) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



donde la adhesión se logra a través de los átomos de carbono terminales; o

ii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



en el cual uno de los miembros del anillo T^1 es N y los otros son CH, y la adhesión se logra a través de los átomos terminales.

Más preferiblemente, cualquier grupo G^1 está situado en un átomo no terminal del puente.

El subcripto m es preferiblemente 0 o un número entero de 1-2 y los substituyentes G^1 están preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halógeno; alquilamino sustituido con amino; alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N,N-dialquilamino inferior; alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilamino sustituido con hidroxi; alquilamino sustituido con carboxi; alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; alcóxi inferior halogenado; alquiltio inferior halogenado; alquilsulfonilo inferior halogenado; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-NO_2$; $-CN$; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido). Más preferiblemente G^1 es un substituyente

independientemente seleccionado del grupo que consiste en $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halógeno; $-OR^6$ donde R^6 representa alquilo inferior; $-NO_2$; heteroariloxi opcionalmente sustituido; y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

Cuando R^6 es un grupo alquilo, preferiblemente es alquilo inferior. El grupo R^4 es preferiblemente H; p es preferiblemente 0 o 1; y X es preferiblemente NH; en el grupo de enlace Y, los subscripts n y s son preferiblemente 0, 1 o 2. Más preferiblemente, Y está seleccionado del grupo que consiste en alquilenos inferiores, opcionalmente sustituido con OH; $-CH_2O-$; $-S-$; $-NH-$; $-S(O)_p$ -(heteroarilo de 5 minerales)-; $-C(CN)(H)-$; $-O-CH_2-$; $-S(O)-$; y $-S(O)_2-$.

En el anillo en el lado izquierdo de la estructura (I), B y E son preferiblemente CH, y la cantidad total de átomos N en este anillo es preferiblemente 1 o 2. Más preferiblemente A, B, D, y E son cada uno CH y L es un átomo de N, que convierte a este anillo en una piridina.

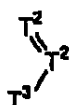
Los sustituyentes G^3 están preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior; $-NR^3COR^6$; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; $-CN$; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ -(heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y $-S(O)_p$ -(heteroarilalquilo opcionalmente sustituido). Más preferiblemente, G^3 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior; $-NR^3COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; y $S(O)_2N(R^6)_2$. Más preferiblemente el subcripto q que representa la cantidad de sustituyentes G^3 es 1.

El anillo J es preferiblemente un anillo fenilo y el subcripto q' representa la cantidad de sustituyentes G^4 en el anillo fenilo y preferiblemente 0, 1, 2, o 3.

Las porciones G^4 están preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halógeno; alquilo; alquilo sustituido con

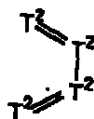
halógeno; alquilo sustituido con hidroxilo; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior; alquilamino sustituido con amino; alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilamino sustituido con hidroxilo; alquilamino sustituido con carboxi; alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior; alquilamino sustituido con fenilalcóxicarbonilo inferior; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; alcoxi inferior halogenado; alquiltio inferior halogenado; alquilsulfonilo inferior halogenado; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); así como también puentes formadores de anillos fusionados unidos y conectados en posiciones adyacentes del anillo fenilo, donde dichos puentes tienen las estructuras:

a)



donde cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ; T^3 representa S, O, CHG^4 , CH^2 , o NR^3 , y la adhesión al anillo fenilo se logra a través de los átomos terminales T^2 y T^3 ;

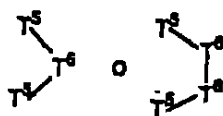
b)



440
405

donde cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ; con la condición de que un máximo de dos átomos T^2 del puente pueden ser N; y la adhesión al anillo fenilo se logra a través de los átomos terminales T^2 ; y

c)



donde cada T^5 y T^6 representa independientemente O, S, CHG^4 , CH_2 , o NR^3 ; y la adhesión al anillo fenilo se logra a través de los átomos terminales T^5 .

Más preferiblemente, en G^1 , G^2 y G^3 y G^4 cuando dos grupos R^6 son cada uno alquilo y están situados en el mismo átomo N pueden estar ligadas mediante un enlace, un O, un S, o un NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5-6 átomos en el anillo.

Preferiblemente cuando un anillo arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido, este anillo puede ser portador de hasta 2 substituyentes los cuales están independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, amino sustituido con mono alquilo inferior, amino sustituido con di-alquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, alcanoiloxi inferior, $-CO_2R^3$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCO N(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, nitro y ciano.

Más preferiblemente, cuando un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido, este anillo puede ser portador de hasta 2 substituyentes los cuales están independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, amino sustituido con mono alquilo inferior, amino sustituido con dialquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior

44
406

halogenado, hidroxí, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, nitro y ciano.

El método de la invención está destinado a ser empleado para el tratamiento de condiciones intermediadas por VEGF- tanto en humanos como en otros mamíferos.

Los compuestos pueden administrarse por vía oral, dérmica, parenteral, mediante inyección, por inhalación o rocío, o sublingualmente, por vía rectal o vaginal en formulaciones de unidades de dosificación. El término "administrado por inyección" incluye inyecciones intravenosas, intra-articulares, intramusculares subcutáneas y parenterales así como también el uso de técnicas de infusión. La administración dérmica puede incluir aplicación tópica o aplicación transdérmica. Pueden estar presentes uno o más compuestos en asociación con uno o más portadores no tóxicos farmacéuticamente aceptables y si se desea otros ingredientes activos.

Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método apropiado conocido en el arte para la manufactura de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en diluyentes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservadores con el propósito de obtener preparaciones de sabor agradable.

Las pastillas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la manufactura de las pastillas. Estos excipientes pueden ser por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato o fosfato de sodio; agentes granuladores y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; y agentes aglutinantes por ejemplo estearato de magnesio, ácido estearico o talco. Las tabletas pueden estar sin

recubrimiento o pueden estar recubiertas mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proveer de este modo una acción sostenida por un período más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material que se libera a lo largo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Estos compuestos pueden prepararse también en forma sólida, rápidamente liberable.

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

Las suspensiones acuosas que contienen los materiales activos en mezcla con excipientes apropiados para la manufactura de suspensiones acuosas también pueden emplearse. Dichos excipientes consisten en agentes para suspensión como por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser fosfatidos naturales como por ejemplo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol tal como monooleato de polioxietilen sorbitol, o los productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilen sorbitan. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más preservadores por ejemplo etilo, o n-propilo, p-

443
408

hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sucrosa o sacarina.

Los polvos y gránulos dispersables apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proviene el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente para suspensión y uno o más preservadores. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados se ejemplifican mediante los que han sido ya mencionados previamente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Los compuestos pueden tener también la forma de formulaciones líquidas no acuosas por ejemplo suspensiones oleosas que pueden formularse suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de araquida, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de maní o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden agregarse agentes edulcorantes tal como los indicados más arriba y agentes saborizantes para obtener preparaciones orales de gusto agradable. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tener también la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquida, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales por ejemplo harina de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitan y productos de condensación de dichos ésteres parciales

~~4/14~~
409

con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilen Sorbitol. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y saborizantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un demulgente, un preservador y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos pueden administrarse también bajo la forma de supositorios para la administración rectal o vaginal de la droga. Estas composiciones pueden prepararse mezclando la droga con un excipiente no irritante apropiado el cual es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal o vaginal y que por lo tanto se funden en el recto o la vagina para liberar la droga. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía transdérmica usando métodos conocidos por los expertos en la materia (ver por ejemplo: Chien; "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp et al. WO 94/04157 3Mar94). Por ejemplo, una solución o una suspensión de un compuesto de fórmula I en un solvente volátil apropiado que contiene opcionalmente agentes mejoradores de penetración, puede combinarse con aditivos adicionales conocidos por los expertos en la materia, tal como materiales de matriz y bactericidas. Después de la esterilización, puede formularse la mezcla resultante siguiendo procedimientos conocidos en formas de dosificación. Además, por tratamiento con agentes emulsionantes y agua, puede formularse una solución o suspensión de un compuesto de fórmula I en forma de una loción o pomada.

Los solventes adecuados para el procesamiento de sistemas de liberación transdérmicas son conocidos por los expertos en la materia, e incluyen alcoholes

inferiores tales como etanol o alcohol isopropílico, cetonas inferiores tales como acetona, ésteres de ácidos carboxílicos inferiores tales como acetato de etilo, éteres polares tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos inferiores tales como hexano, ciclohexano o benceno, o hidrocarburos hidrogenados tales como diclorometano, cloroformo, triclorotrifluoretano o triclorofluoretano. Los solventes apropiados pueden incluir también mezclas de uno o más materiales seleccionados entre alcoholes inferiores, cetonas inferiores, ésteres de ácidos carboxílicos inferiores, éteres polares, hidrocarburos inferiores, hidrocarburos halogenados.

Los materiales apropiados para mejorar la penetración en los sistemas de liberación transdérmica son conocidos por los expertos en la materia e incluyen por ejemplo monohidroxi o polihidroxi alcoholes tales como etanol, propilenglicol o alcohol bencílico, alcoholes grasos C_8-C_{18} saturados o insaturados tales como alcohol laurílico o alcohol cetílico, ácidos grasos C_8-C_{18} saturados o insaturados tales como ácido esteárico, ésteres grasos saturados o insaturados con hasta 24 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo ter-butilo o ésteres de monoglicerina de ácido acético, ácido caprónico, ácido laurico, ácido miristínico, ácido esteárico, ácido palmítico o diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 átomos de carbono tales como adipato de diisopropilo, adipato de diisobutilo, sebacato de diisopropilo, maleato de diisopropilo o fumarato de diisopropilo. Materiales adicionales mejoradores de penetración incluyen derivados fosfatidilos tales como lecitina o cefalina, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados, y ésteres tales como dimetil isosorbida y éter monoetílico de dietilenglicol. Las formulaciones apropiadas mejoradoras de penetración pueden incluir también mezclas de uno o más materiales seleccionados entre monohidroxi o polihidroxi alcoholes, alcoholes grasos C_8-C_{18} saturados o insaturados, ácidos

4/16
411

grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados con hasta 24 átomos de carbono, diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 átomos de carbono, derivados fosfatidilo, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados, y éteres.

Los materiales adhesivos apropiados para sistemas de liberación transdérmica son conocidos por los expertos en la materia e incluyen poliacrilatos, siliconas, poliuretanos, polímeros en bloque, copolímeros de estireno-butadieno, y cauchos sintéticos y naturales. Pueden usarse también como componentes de matriz éteres de celulosa, polietilenos derivados y silicatos. También pueden agregarse aditivos adicionales tales como resinas o aceites viscosos para aumentar la viscosidad de la matriz.

Para todo los regímenes de uso aquí descrito para los compuestos de fórmula I, el régimen diario de dosificación oral será preferiblemente de desde 0.01 a 200 mg/Kg de peso corporal total. La dosis diaria para administración mediante inyección incluyendo inyecciones intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral, y el uso de técnicas de infusión será preferiblemente de desde 0.01 a 200 mg/Kg de peso total del cuerpo. El régimen diario de dosificación rectal preferiblemente será de desde 0.01 a 200 mg/Kg de peso total del cuerpo. El régimen diario de dosificación vaginal será preferiblemente desde 0.01 a 200 mg/Kg de peso total del cuerpo. El régimen diario de dosificación tópica será preferiblemente de desde 0.1 a 200 mg administrados entre una a cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferiblemente la necesaria para mantener una dosis diaria de desde 0.01 a 200 mg/Kg. El régimen de dosis de inhalación diaria preferiblemente será de desde 0.01 a 10 mg/Kg de peso corporal por día.

Los expertos en la materia apreciarán que el método de administración particular dependerá de una variedad de factores, todos los cuales se consideran

447
412

rutinariamente cuando se administran productos terapéuticos. Debe comprenderse sin embargo que el nivel específico de dosis para cualquier paciente determinado dependerá de una variedad de factores, incluyendo pero sin limitarlo a la actividad del compuesto específico empleado, la edad del paciente, el peso corporal del paciente, la salud general del paciente, el género del paciente, la dieta del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, el régimen de excreción, las combinaciones de drogas y la gravedad de la enfermedad por la cual está sometido a terapia. Podrán apreciar además los expertos en la materia que el curso de tratamiento óptimo es decir el modo de tratamiento o la cantidad de dosis diaria de un compuesto de fórmula I o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable administrada para una cantidad de días determinados podrá ser verificada por los expertos en la materia usando ensayos de tratamiento convencionales.

METODOS GENERALES DE PREPARACION

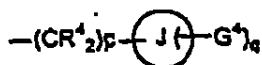
Pueden prepararse los compuestos de la invención mediante el uso de procedimientos y reacciones químicas conocidas. Sin embargo, se presentan los siguientes métodos de preparación generales para ayudar al lector en las síntesis de los inhibidores KDR, con ejemplos particulares más detallados que se presentan a continuación en la sección experimental que describe los ejemplos operativos. Se preparó el compuesto de referencia A mediante los métodos descritos en Novartis WO 9835958.

Todos los grupos variables de estos métodos son tal como se han descrito en la descripción genérica si no son como se definen específicamente a continuación. Cuando se usa un grupo o sustituyente variable con un símbolo determinado (por ejemplo, R³, R⁴, R⁶, G¹, G² y G³, o G⁴) más de una vez en una

428
413

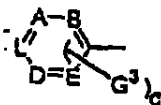
estructura determinada, se entenderá que cada uno de estos grupos o sustituyentes puede variar independientemente dentro del rango de definiciones para este símbolo. Tal como se definió precedentemente, los compuestos de la invención contienen unidades de anillo cada una de las cuales puede ser independientemente portadora de entre 0 y 5 sustituyentes G^1 , G^3 o G^4 que no han sido definidos como H. En contraste, debe observarse que en los esquemas de método generales que se dan más adelante, los sustituyentes G^1 , G^3 o G^4 se usan como si su definición incluyera H, para demostrar cuando dichos sustituyentes G^1 , G^3 o G^4 pueden existir en las estructuras, y para facilitar el dibujo. Sin embargo, no se propone ningún cambio en la definición de G^1 , G^3 o G^4 mediante este uso no convencional. Por lo tanto, únicamente para los propósitos de los esquemas de métodos generales que se dan a continuación G^1 , G^3 o G^4 puede ser H además de las porciones indicadas en las definiciones de G^1 , G^3 o G^4 . Los compuestos finales contienen 0 o 5 grupos no hidrogenados G^1 , G^3 o G^4 .

Dentro de estos métodos generales la variable M es equivalente a la porción



en la cual cada grupo o sustituyente variable puede variar independientemente dentro de los límites definidos previamente para este símbolo.

Dentro de estos métodos generales la variable Q¹ es equivalente a la porción

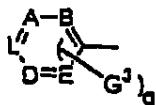


en la cual L es N y cada uno de los otros grupos o sustituyentes variables puede variar independientemente dentro de los límites definidos previamente para

429
414

este símbolo.

Dentro de estos métodos generales la variable Q^2 es equivalente a la porción



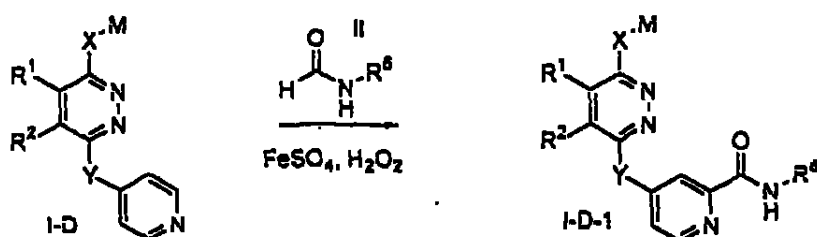
en la cuál cada grupo sustituyente variable puede variar independientemente dentro de los límites definidos previamente para dicho símbolo.

Se ha reconocido que los compuestos de la invención con cada grupo opcional funcional reivindicado no pueden prepararse con cada uno de los métodos enumerados más adelante. Dentro del alcance de cada método se usan sustituyentes opcionales los cuales son estables bajo las condiciones de reacción, o los grupos funcionales que pueden participar en las reacciones están presentes en forma protegida cuando es necesario, y la remoción de tales grupos protectores se completa en etapas apropiadas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

Método General A – Los compuestos de la fórmula I-D-1 en los cuales R^1 , R^2 , R^6 , M, X y Y tal como se definen previamente se preparan convenientemente a través de una secuencia de reacción tal como se muestra en el método A. Por lo tanto, la piridazinas no fusionadas o fusionadas sustituidas fácilmente preparadas (I-D) (tal como se describe en la Solicitud de Novartis WO 98 35958) se funcionalizan en 2-aminocarbonilpiridinas sustituidas de fórmula (I-D-1) mediante el uso de formamidas (II) en presencia de peróxido de hidrógeno y sales de hierro de acuerdo con un procedimiento descrito en la literatura (Minisci et al., Tetrahedron, 1985, 41, 4157).

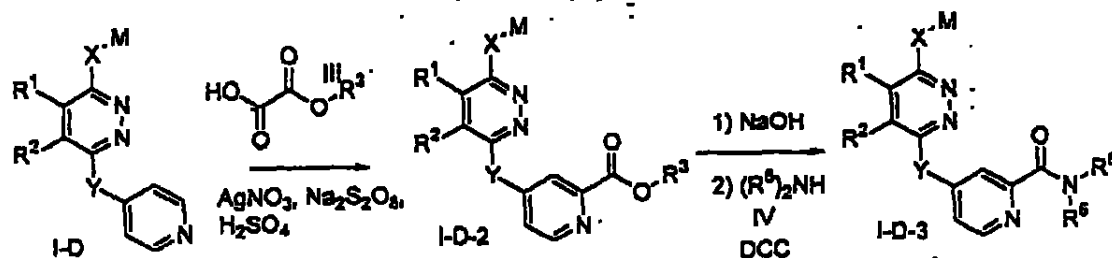
450
415

Método A



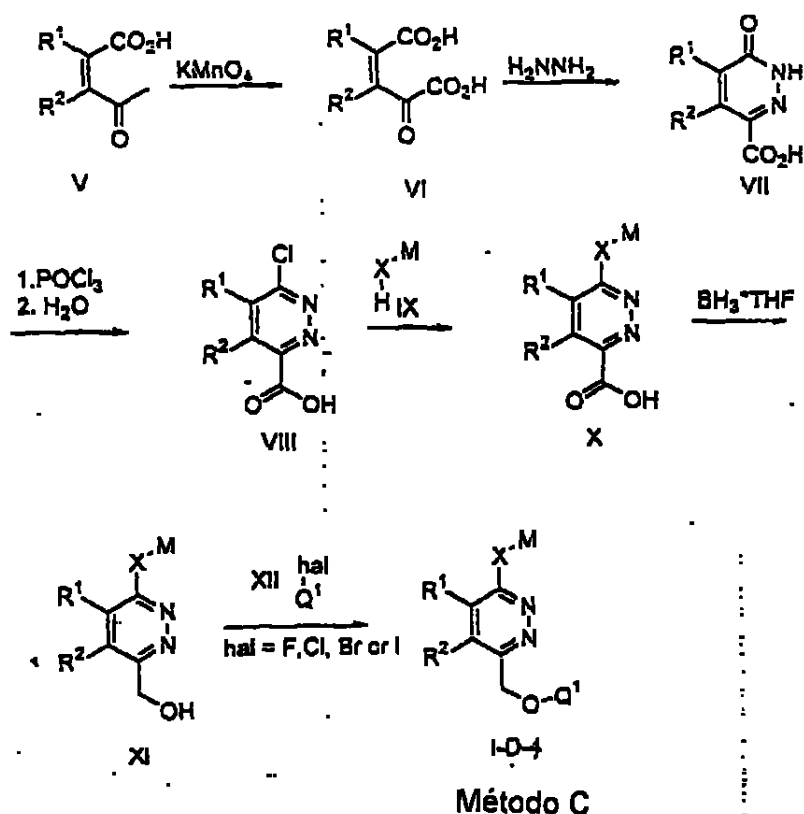
Método General B – Los compuestos de la fórmula I-D-2 en los cuales R^1 , R^2 , R^6 , M, X y Y son tal como se definen más arriba y R^3 es alquilo inferior se preparan convenientemente a través de una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el método B. Por lo tanto, la piridazinas sustituidas fácilmente preparadas fusionadas o no fusionadas (I-D) (tal como se han descrito en la Solicitud de Novartis WO 98 35958) son funcionalizan en 2-alcoxicarbonilpiridinas substituidas de fórmula (I-D-2) mediante el uso de monoalquinoxalatos (III) en presencia de $S_2O_8^{2-}$, cantidades ácidas y catalíticas de $AgNO_3$ de acuerdo con un procedimiento descrito en la literatura (Coppa, F. et al., Tetrahedron Letters, 1992, 33 (21), 3057). Los compuestos de fórmula I-D-2 en los cuales R^3 es H se forman luego mediante hidrólisis del éster con una base tal como hidróxido de sodio en metanol/agua. Los compuestos de la fórmula I-D-3 en los cuales los grupos R^6 se definen independientemente como anteriormente pero que incluyen especialmente aquellos compuestos en los cuales ningún R^6 es H, se preparan convenientemente a partir del ácido (I-D-2, $R^3 = H$) mediante tratamiento con la amina IV en presencia de un agente de acoplamiento tal como DCC (diciclohexilcarbodiimida).

Método B



45
416

Método General C – Los compuestos de fórmula D-4 en los cuales M, X, R¹, R² y Q¹ se definen tal como precedentemente y se preparan convenientemente de acuerdo con una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el método C. Por lo tanto, un ácido ceto sustituido que tiene a la estructura V, en la cual R¹ y R² conjuntamente con los carbonos a los cuales están unidos son un fenilo sustituido opcionalmente fusionado o un heterociclo de 6 miembros, se hace reaccionar con permanganato de potasio de acuerdo con el procedimiento de Hatam, N. A. R.; Whiting, D.A. J. Chem Soc. C 1969 1921. Los compuestos de la fórmula VI en los cuales R¹ y R² son alquilo inferior se preparan convenientemente de acuerdo con los procedimientos que se dan en la patente CH 482415 (Chem. Abstr. 120261u, 1970). El diácido crudo de la fórmula VI se trata subsiguientemente con hidrazina para proveer la piridazinona VII (para condiciones de reacción específicas ver Vaughn, W. R.; Baird, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1946 68 1314). La piridazinona VII se trata con un agente clorante tal como oxiclورو de fósforo para obtener una especie dicloro intermediaria la cual sufre hidrólisis mediante elaboración acuosa para proveer cloropiridazina VIII. El cloro ácido VIII se trata con un nucleófilo de fórmula IX en presencia de una base tal como hidruro de sodio. El ácido resultante X se reduce con un agente reductor tal como BH₃•THF (de acuerdo con el procedimiento de Tilley, J. W.; Coffen D. L. Schaer, B. H.; Lind, J. J. Org. Chem. 1987 52 2469. Se hace reaccionar el producto de alcohol XI con una base y opcionalmente con una base y con 4-halo-piridilo opcionalmente sustituido, 4-halo-pirimidilo opcionalmente sustituido o 4-halo-piridazilo opcionalmente sustituido (XII) para obtener el compuesto de la invención de fórmula I-D-4 (para condiciones de reacción específicas ver Barlow, J. J.; Block, M. H.; Hudson, J. A.; Leach, A.; Longridge, J. L.; Main, B. G.; Nicholson, S. J. Org. Chem. 1992 57 5158).

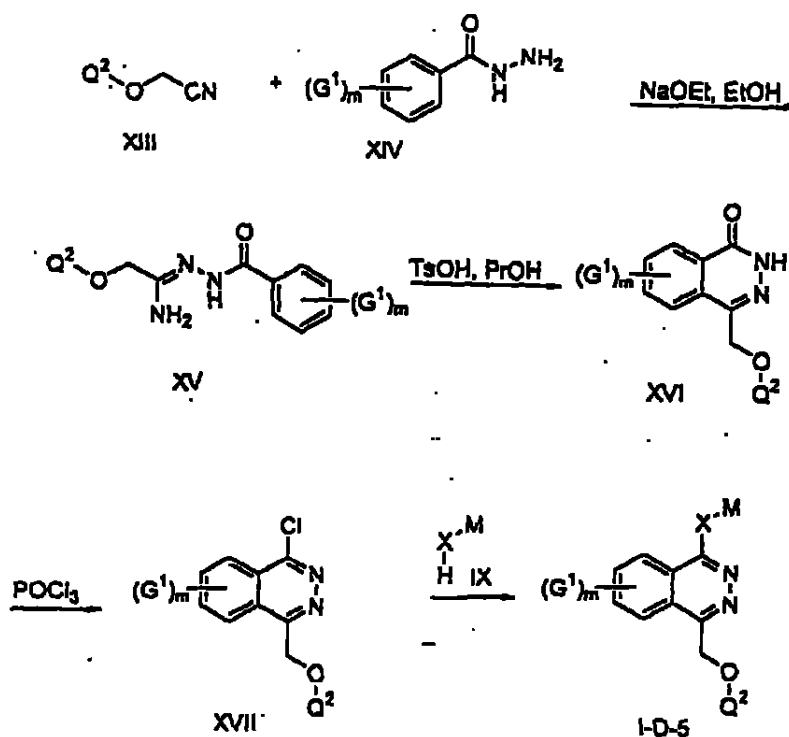
452
417

Método General D – Los compuestos de fórmula I-D-5 en los cuales M, X, Q^2 y Z se definen como anteriormente se preparan convenientemente de acuerdo con una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el método D donde los grupos funcionales que pueden participar en las reacciones están presentes en forma protegida cuando es necesario, y la remoción de dichos grupos protectores se completa en etapas apropiadas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Por lo tanto, de acuerdo con el procedimiento de Bernard, A. M.; Cocco, M. T.; Congiu, C.; Onnis, V.; Piras, P.P. Synthesis 1998

453
418

317. los ariloxi acetonitrilos de la estructura XIII se hacen reaccionar con acilidrazinas de estructura XIV en presencia de una base tal como etoxido de sodio para obtener los productos de la fórmula XV. Los compuestos de fórmula XV son sometidos a ciclación mediante tratamiento con un ácido tal como ácido p-toluensulfónico para obtener la ftalizonas de la fórmula XVI. El tratamiento de estas últimas con un agente clorante tal como oxiclورو de fósforo provee los cloruros de iminoilo de la fórmula general XVII. La conversión a los compuestos de la invención de fórmula I-D-5 se lleva a cabo mediante tratamiento con un nucleófilo de fórmula IX en presencia de una base tal como hidruro de sodio o hidróxido de potasio en un solvente tal como tolueno o tetrahidrofurano. La presencia de un éter corona apropiado para el catión tal como 18-corona-6 en el caso de potasio a menudo acelera esta reacción.

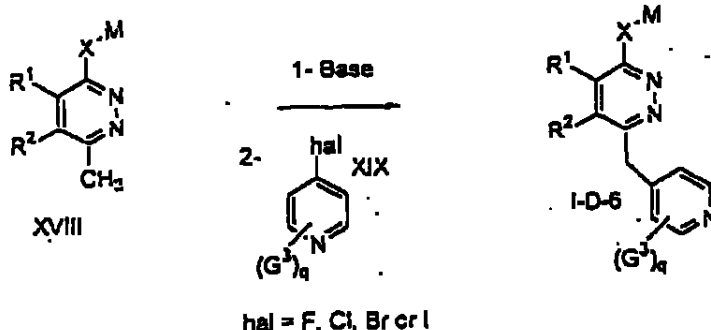
Método D



454
419

Método General E – Los compuestos de esta invención que tienen la fórmula I-D-6 en la cual R^1 , R^2 , M, G^3 , q, y X son tal como se han definido anteriormente, se preparan convenientemente mediante una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el método E. Por lo tanto, las 4-metilpiridazinas XVIII fácilmente preparadas son alquiladas en 2-aminocarbonilpiridina sustituida de fórmula XIX mediante el uso de una base fuerte tal como diisopropilamida de litio, hidruro de sodio o DBU, seguido de adición de 4-halopiridinas de fórmula (XIX). Este método es muy útil en aquellos casos en los cuales R^1 , R^2 y el anillo piridazina tomados conjuntamente forman una porción ftalazina, q es 1, el sustituyente está en posición 2 del anillo piridina, y dicho sustituyente es $-\text{CON}(R^5)_2$.

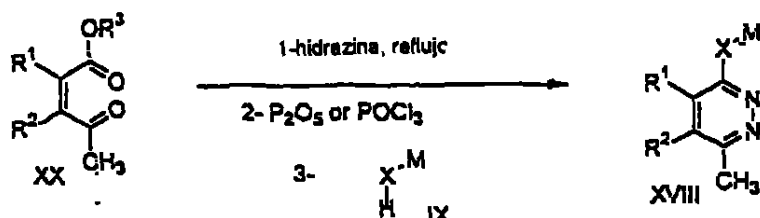
Método E



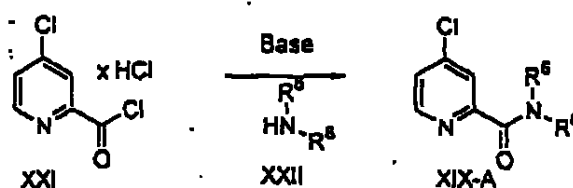
Las 4-metilpiridazinas de fórmula XVIII pueden prepararse fácilmente a partir de ácidos o ésteres de fórmula XX a través de un procedimiento en tres etapas que involucra (una) ciclación con hidrazina, (dos) reacción con un agente deshidratante o clorante tal como pentóxido de fósforo u oxiclورو de fósforo y

455
420

(tres) adición de un nucleófilo de fórmula IX:



Las 4-halopiridinas de fórmula XIX son fácilmente preparadas por los expertos en la materia. El compuesto XIX-A en el cual Q es 1 y un sustituyente $-CO(N^R)_2$ que se encuentra en la posición 2 de la piridina se obtiene a partir de el clorhidrato de 2-clorocarbonil-4-cloro-piridina y la amina XXII conocidas de la manera siguiente:



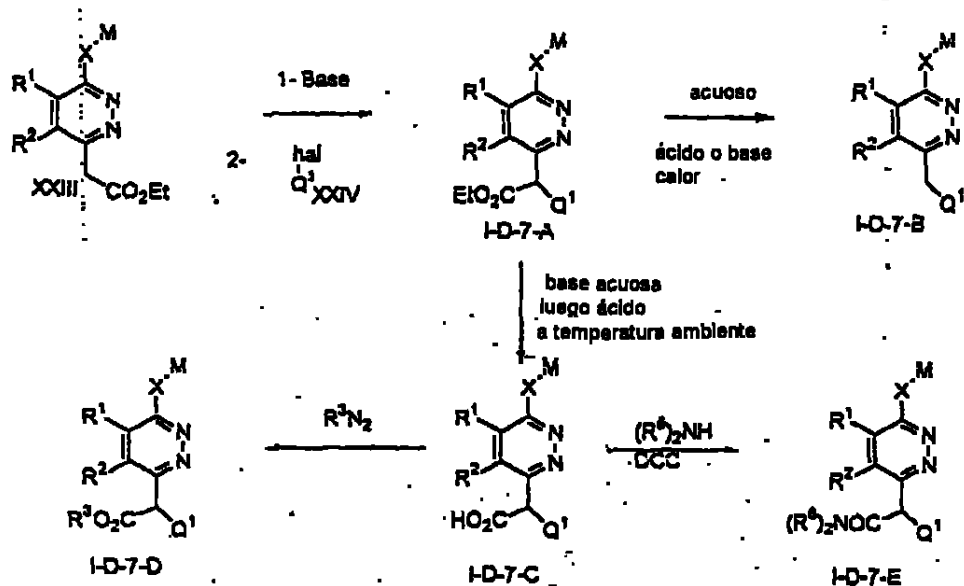
Método General F – Alternativamente, los compuestos de fórmula I-D-7-A hasta I-D-7-E en los cuales los R^1 , R^2 , M, Q' y X son tal como se han definido anteriormente se preparan convenientemente a través de una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el método F. Este método es especialmente útil en aquellos casos en los cuales B es un 4-piridilo sustituido o no sustituido en cuyo caso XXIV es una 4-halopiridina. Por lo tanto, los compuestos de fórmula XIII fácilmente preparados, se alquilan para obtener los compuestos de la invención de fórmula I-D-7-A mediante el uso de una base tal como hidruro de sodio, DBU, o carbonato de potasio seguido de adición de intermediarios halogenados de fórmula XXIV. Las piridazinas resultantes de

456
421

fórmula I-D-7-A son luego opcionalmente hidrolizadas y descarboxiladas mediante tratamiento con una base o ácido acuoso caliente para obtener los compuestos de la invención de fórmula I-D-7-B.

Alternativamente el tratamiento de I-D-7-A con una base acuosa tal como NaOH a temperatura ambiente seguido de acidificación provee los compuestos de la invención que tienen la estructura I-D-7-C. Este ácido puede ser luego tratado con un diazoalcano para obtener los compuestos de la invención I-D-7-D o con amoniaco o una amina primaria o secundaria en presencia de un agente de acoplamiento tal como DCC (diciclohexilcarbodiimida) para obtener los compuestos de la invención que tienen la estructura I-D-7-E.

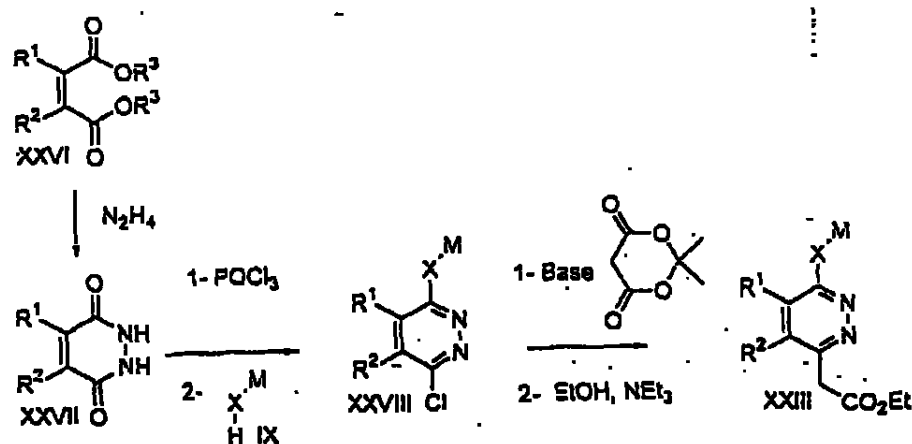
Método F



Los intermediarios de fórmula XXIII se preparan de la manera siguiente mediante

457
422

métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Por lo tanto los diésteres fácilmente obtenibles de fórmula XXVI se tratan con hidrazina en un solvente apropiado para obtener un compuesto de fórmula XXVII. La reacción de XXVII con un agente clorante apropiado tal como POCl_3 provee una 1,4-dicloropiridazina la cual se hace reaccionar luego con el nucleófilo IX en forma de una fusión o en presencia de una base apropiada tal como trietilamina o N-metilmorfolina para obtener XXVIII. See J. Chem Soc. 1948, 777-782 para una preparación de XVIII en la cual M es 4-clorofenilo, X es NH y R^1 y R^2 tomados conjuntamente con el anillo pirazina son ftalazina. Alternativamente, se usa un agente bromante tal como POBr_3 y los intermediarios contienen bromo en vez de cloro. Se espera que los agentes iodantes apropiados serán igualmente útiles en este procedimiento. El intermediario clave de estructura XXIII se forma a partir de XXVIII mediante adición del ácido Meldrum's en presencia de una base tal como NaH, seguido de etanolisis en presencia de una base tal como trietilamina.

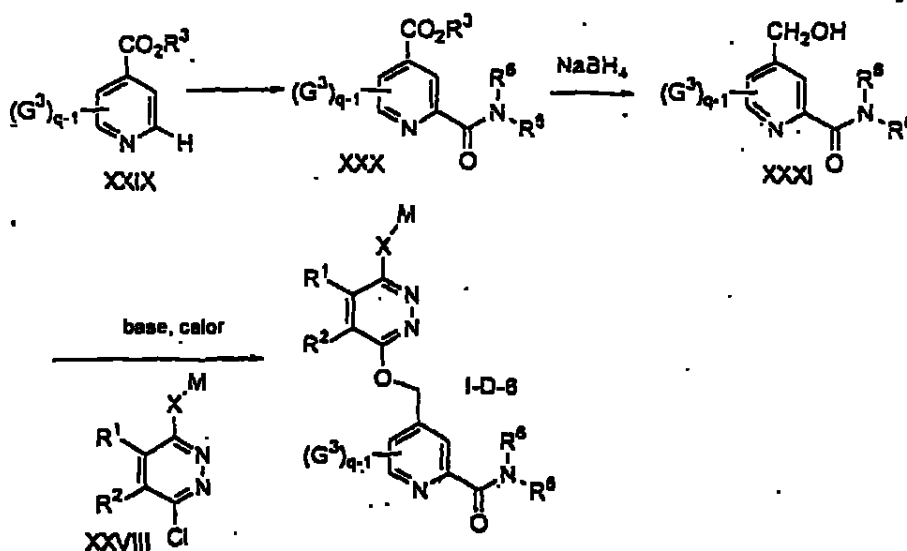


Método General G – Alternativamente los compuestos de fórmula I-D-8 en los cuales R^1 , R^2 , M, X, R^6 y G^3 se definen como anteriormente se preparan

458
423

convenientemente a través de una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el método G. Por lo tanto los métodos descritos en Martin, I.; Anvelt, J.; Vares, L.; Kuehn, I.; Claesson, A. *Acta Chem. Scand.* 1995, 49, 230-232 o aquellos de los métodos A o B precedentes mediante sustitución del éster piridina-4-carboxílico XXIX fácilmente obtenible para I-D se usan para convertir XXIX en XXX. La reducción del éster tal como ha sido descrito por Martin, et al. precedentemente se efectúa a continuación con un agente reductor liviano tal como NaBH_4 de modo que el sustituyente amida permanece invariable para proporcionar el alcohol XXXI. El alcohol XXXI se calienta luego en una base tal como DBU con cloropiridazina XXVIII para obtener el compuesto de la invención con la fórmula I-D-8.

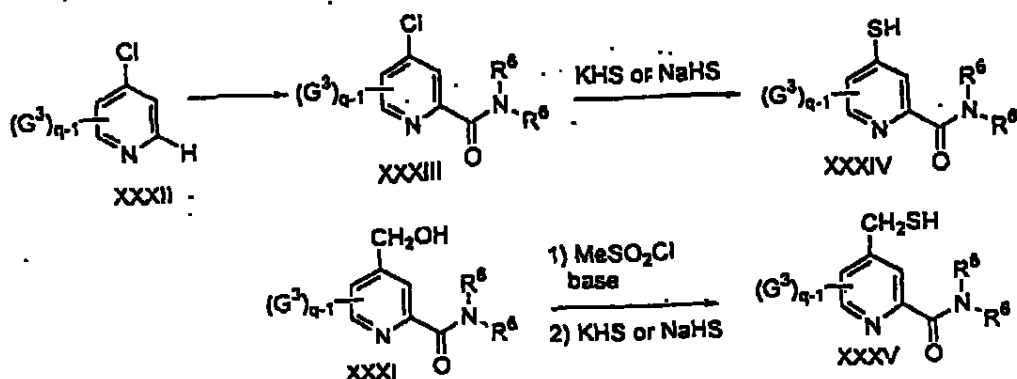
Método G



459
424

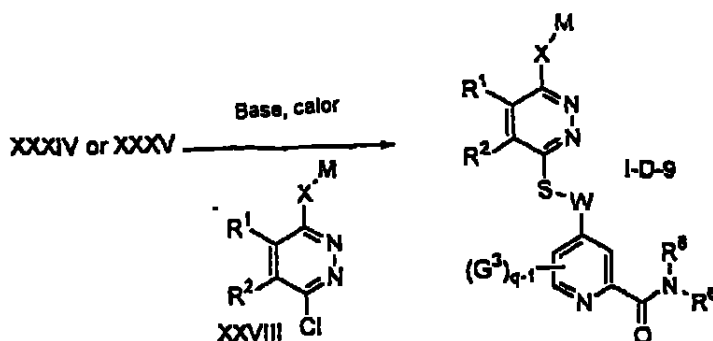
Método General H - Los compuestos de la invención que tienen la fórmula I-D-9 en la cual R^1 , R^2 , M, X, R^6 y G^3 son tal como se han definido previamente y W es un enlace o $-CH_2-$ se preparan convenientemente a través de una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el método H. Este método es especialmente útil cuando q es 1 y XXXII es 4-cloropiridina. Alternativamente, otras 4-halopiridinas tales como 4-fluoropiridina pueden usarse en este procedimiento. Por lo tanto las 4-cloropiridinas fácilmente obtenibles XXXII se convierten a los intermediarios de fórmula XXXIII mediante el uso de los procedimientos generales de los métodos A o B anteriores substituyendo I-D por 4-cloropiridina. La reacción de XXXIII con potasio o bien con sulfuro de hidrógeno sodio provee un tiol que tiene la fórmula XXXIV. Alternativamente la función alcohol del intermediario XXXI del método G se convierte a un grupo saliente por reacción con cloruro de metansulfonilo y una base apropiada tal como trietilamina y el intermediario resultante se hace reaccionar con potasio o bien con sulfuro de hidrógeno de sodio para obtener un tiol que tiene la fórmula XXXV. Cualquiera de los tioles que tiene la fórmula XXXIV o XXXV se hace reaccionar con el intermediario XXVIII del método F y una base apropiada tal como diisopropiletilamina en DMF u otro solvente apropiado para obtener I-D-9.

Método H

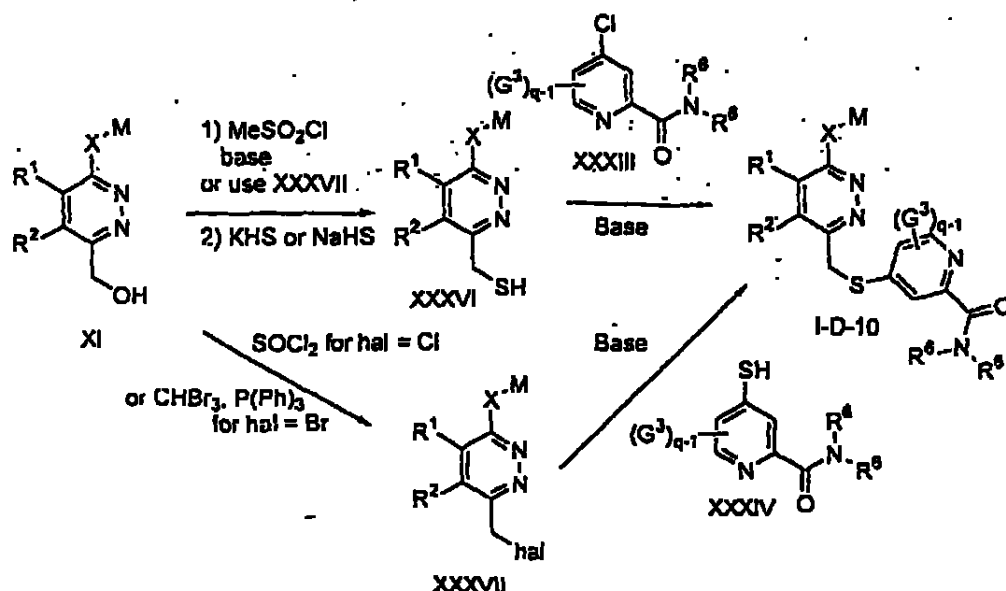


460

425

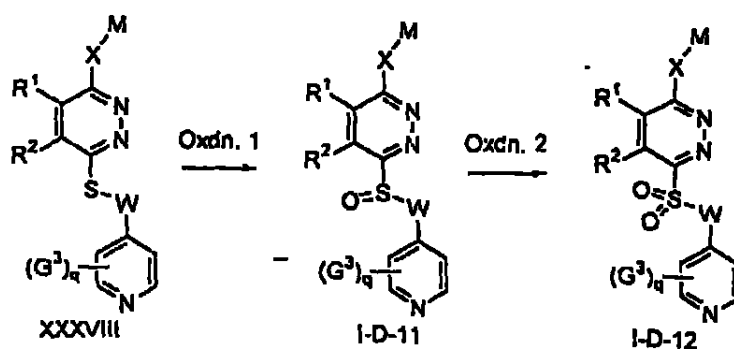


Método General I – Los compuestos de la invención que tienen la fórmula I-D-10 en la cual R^1 , R^2 , M , X , R^6 , q , y G^3 se definen como anteriormente, se preparan convenientemente a través de una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el Método I. Por lo tanto el alcohol de fórmula XI del método C se hace reaccionar con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base apropiada seguida de potasio o sulfuro de hidrógeno de sodio para obtener el tiol XXXVI. El tiol se hace reaccionar luego con 4-cloropiridina XXXIII del método h en presencia de una base apropiada tal como trietilamina para obtener el compuesto I-D-10 de la invención. Pueden usarse 4-fluorpiridinas opcionalmente sustituidas de manera análoga en lugar de XXXIII. Alternativamente, se convierte XI al intermediario halo de fórmula XXXVII mediante métodos que son bien conocidos por los expertos en la materia y se hace reaccionar XXXVII con el tiol XXXIV del método H para obtener I-D-10. El intermediario XXXVII puede convertirse también al intermediario XXXVI por tratamiento con KHS o NaHS.



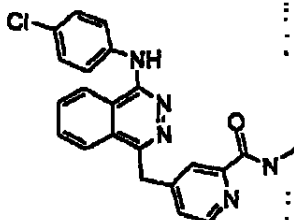
Método General J – Los compuestos de la invención que tienen la fórmula I-D-11 ó I-D-12 en la cual R¹, R², M, X, W y G³ son tal como se han definido precedentemente y un sulfóxido o sulfona dentro de la estructura se preparan convenientemente mediante una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el método J. La reacción de los compuestos de esta invención que contienen un grupo tio como parte de un sustituyente G¹, G³, o G⁴ o como parte de Y tal como se muestra en la estructura representativa XXXVIII pueden convertirse a los compuestos de la invención con una porción sulfóxido tal como I-D-11 mediante tratamiento con un equivalente de ácido m-cloroperbenzoico en cloruro de metileno o en cloroformo (MCPBA, synth. Commun., 26, 10, 1913-1920, 1996) o mediante tratamiento con peryodato de sodio en metanol/agua a entre 0°C y temperatura ambiente (J.Org. Chem., 58, 25, 6996-7000, 1993). Los productos secundarios esperados que consisten en mezclas de varios N óxidos y la sulfona I-D-12 pueden ser separados por cromatografía. La sulfona I-D-12 se obtiene mediante el uso de un equivalente adicional de MCPBA o preferiblemente mediante el uso de permanganato de potasio en ácido acético/agua (Eur.J.Med. Chem. Ther., 21, 1, 5-8, 1986) o mediante el uso de peróxido de hidrógeno en ácido acético (Chem. Heterocycl. Compd., 15, 1085-1088, 1979). En aquellos casos en los que los N óxidos indeseables se convierten en un producto significativo, pueden convertirse nuevamente a los sulfóxidos o sulfonas deseados mediante hidrogenación en etanol/ácido acético con catalizadores de paladio sobre carbón (Yakugaku Zasshi, 69, 545-548, 1949, Chem. Abstr. 1950, 4474).

Método J



462
427EXPERIMENTAL:

Ejemplo 1: Preparación de metilamida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]piridin-2-il-carboxílico



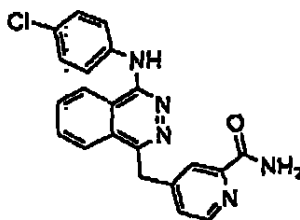
A un frasco de tres cuellos, cargado con 1-(4-cloroanilino) 4-[(2-metil-4-piridil]metil]ftalazina (para la preparación ver Novartis patente WO98/35958, 11.02.98) (0,828 g, 2,39 mmol) en N-metilformamida anhidra (4,8 mL) se le agregó ácido sulfúrico concentrado (0,12 mL, 2,39 mmol) y heptahidrato de sulfato de hierro (II) (0,33 g, 1,19 mmol). Se agregó por goteo peróxido de hidrógeno (0,256 mL, 8,35 mmol; 30% en peso de solución en agua) para mantener la temperatura interna por debajo de 80°C. La reacción resultante de color vino se agitó luego a 70°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con 10% de hidróxido de sodio acuoso (10 mL) seguido de 10% de amoníaco acuoso (~100mL). El precipitado de color marrón resultante se filtró a través de una almohadilla de celite, y el filtrado se extrajo con 10% de metanol-diclorometano (3x100 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2x50 mL) y salmuera (1x50 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron al vacío. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (10% de acetona-diclorometano seguido de 1:4:20 v/v de metanol-acetona-diclorometano). La recristalización a partir de

463
428

metanol proporcionó 0,165 g (0,404 mmol, 17% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) 9.28 (s, 1H), 8.70 (d,

$J = 4.9$, 1H), 8.58 (d, $J = 7.4$, 1H), 8.49 (d, $J = 5.4$, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.89 to 7.99 (m, 5H), 7.51 (dd, $J = 5.1$, 1.7, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.1$, 1.9, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.75 (d, $J = 4.9$, 3H); EM ES 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, calc. 403; TLC (1:4:15 v/v .metanol-acetona-diclorometano); $R_f = 0.74$.

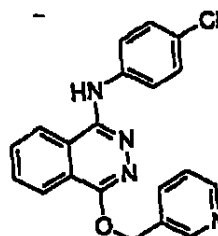
Ejemplo 2: Preparación de amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]piridin-2-il carboxílico



El procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 1, pero reemplazando la formamida por N-metilformamida, se usó para preparar el compuesto del título (0,065 g, 0,167 mmol, rendimiento 19%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) 9.27 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 7.6$, 1H), 8.49 (d, $J = 4.5$, 1H), 8.12 (d, $J = 7.7$, 1H), 8.06 (amplio, 1H), 7.90 a 8.00 (m, 5H), 7.59 (amplio, 1H), 7.53 (dd, $J = 5.0$, 1.5, 1H), 7.37 (d, $J = 8.7$, 2H), 4.66 (s, 2H); EM ES 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, calc. 389; TLC (1:4:15 v/v metanol-acetona-diclorometano) $R_f = 0.31$.

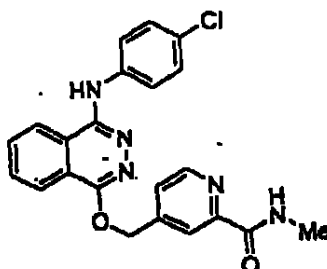
Ejemplo 3: Preparación de 1-(4-clorofenilamino)-4-(3-piridilmetoxi)ftalazina



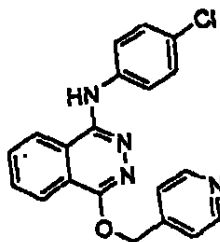
46
429

Un frasco de fondo redondo, seco, de 50 mL se equipó con una barra agitadora y entrada de argón. El frasco se cargó con 1-cloro-4-(4-clorofenilamino)-ftalazina (r.D.Haworth and S. Robinson, J. Chem. Soc. 1948, pp. 777-782)(2,000 g; ~6,12 mmol), 3-piridil-carbinol (Aldrich)(10,02 g, 91,85 mmol), y DBU (18,3 mL, ~18,7 g, ~123 mmol). La reacción se calentó a 125°C durante 28 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó agua destilada (400 mL) con agitación. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x300 mL). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener un sólido de color tostado el cual se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (100% de diclorometano→50% de acetona/diclorometano) para obtener el compuesto limpio deseado en forma de un sólido blanco (1,24 g, 3,42 mmol; rendimiento 56%). TLC (20% de acetona/diclorometano): R_f=0,48.

Ejemplo 4: Preparación de metilamida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-iloximetil]piridin-2-il carboxílico



Etapla 1: Preparación de 1-(4-clorofenilamino)-4-(4-piridilmetoxi)-ftalazina



465
430

El procedimiento general usado para la preparación del ejemplo 3 se usó en la etapa 1 de la preparación del ejemplo 4 a partir de 1-cloro-4-(4-clorofenilamino)ftalazina y 4-piridil-carbinol; (87% de rendimiento). TLC (20% de acetona/diclorometano): $R_f=0,26$.

Etapa 2:

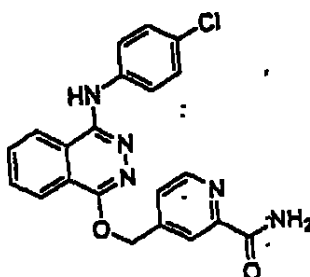
Precaución – esta reacción es potencialmente explosiva y se han observado exotermas latentes violentas, especialmente si la reacción se calienta y se está presente el peróxido de hidrógeno no reaccionado.

Se disolvió el producto de la etapa 1 anterior (0,600 g, 1,65 mmol) en 16,5 ml de N-metil-formamida. La reacción se cargó con ácido sulfúrico concentrado (0,264 ml, 4,96 mmol) seguido de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,115 g, 0,413 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se agregaron 30% en peso de peróxido de hidrógeno/agua (0,338 ml, 3,31 mmol) (se observó exoterma). El análisis de TLC después de 1 hora indica que la reacción está completa en un 50%. La reacción se cargó nuevamente con ácido sulfúrico concentrado (0,264 ml, 4,96 mmol) seguido de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,115 g, 0,413 mmol). Se agregaron a la reacción 6 alícuotas de 30% en peso de peróxido de hidrógeno/agua (cada alícuota es de 0,338 ml, 3,31 mmol) durante 3 horas. La reacción opaca de color marrón se agitó durante 24 horas a 30°C. El análisis de TLC indica ahora que no está presente ningún material de partida. La reacción se apagó con carbonato de potasio saturado (100 ml) y los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con agua. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3x175 ml), y los orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar un sólido de color naranja. El producto crudo se purificó por

466
431

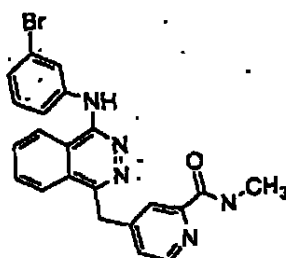
cromatografía con gel de sílice (100% de diclorometano→10% de acetona/diclorometano) para dar el compuesto limpio deseado en forma de un sólido de color tostado (64 mg, 0,152 mmol; rendimiento 9%). TLC (10% de acetona/diclorometano): $R_f=0,38$.

Ejemplo 5: Preparación de amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-iloximetil]piridin-2-il carboxílico



El procedimiento general usado para la preparación del ejemplo 4 se usó para preparar 5 a partir de 1-(4-clorofenilamino)-4-(4-piridilmetoxi)ftalazina y formamida; (10% de rendimiento). TLC (diclorometano/acetona/trietilamina 7,5 : 1,0 : 0,5): $R_f=0,42$.

Ejemplo 6: Preparación de metilamida de ácido 4-[4-(3-bromofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]-piridin-2-il carboxílico



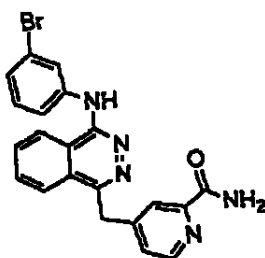
El procedimiento usado para la preparación del ejemplo 1 se usó para

467
432

preparar el compuesto del título (0,15 g, 0,33 mmol, rendimiento 33%) a partir de 1-(3-bromoanilino) 4-[(2-metil-4-piridil)metil]ftalazina (para la preparación ver la patente de Novartis WO98/35958, 11.02.98).

^1H -RMN (DMSO-d_6): 9.30 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 5.1$, 1H), 8.58 (d, $J = 7.7$, 1H), 8.49 (d, $J = 5.3$, 1H), 8.35 (t, 1.8, 1H), 8.13 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.88 to 8.01 (m, 4H), 7.51 (dd, $J = 5.0$, 1.5, 1H), 7.29 (t, $J = 8.2$, 1H), 7.18 (d, $J = 7.7$, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.75 (d, $J = 4.9$, 3H); EM ES 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, calc. 448; TLC (20% acetona-diclorometano) $R_f = 0.37$.

Ejemplo 7: Preparación de amida de ácido 4-[4-(3-bromofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]-piridin-2-il carboxílico

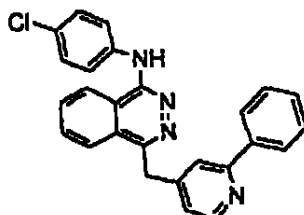


Se usó el procedimiento empleado para la preparación del ejemplo 1, pero reemplazando N-metilformamida con formamida, para preparar el compuesto del título (0,059 g, 0,13 mmol, rendimiento 10,6%) a partir de 1-(3-bromoanilino) 4-[(2-metil-4-piridil)metil]ftalazina (para la preparación ver la patente de Novartis WO98/35958, 11.02.98).

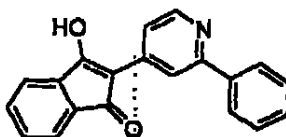
^1H -RMN (DMSO-d_6) 9.31 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 7.7$, 1H), 8.49 (d, $J = 5.3$, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 7.5$, 1H), 8.05 (amplio 1H), 7.89 a 7.99 (m, 4H), 7.59 (amplio, 1H), 7.53 (dd, $J = 5.1$, 1.5, 1H), 7.29 (t, $J = 8.0$, 1H), 7.18 (d, $J = 7.8$, 1H), 4.68 (s, 2H); EM ES 434/436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ w/ 1Br, calc. 433; TLC (1:4:15 v/v metanol-acetona-diclorometano) $R_f = 0.59$.

468
433

Ejemplo 8: Preparación de 1-(4-clorofenilamino)-4-[(2-fenil-4-piridil)metil]ftalazina



Etapa 1: Preparación de 2-(2-fenilpiridin-4-ilidino)indan-1,3-diona

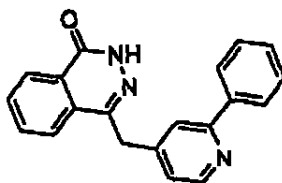


Bajo exclusión de aire, una mezcla de anhídrido ftálico (4,38 g, 29,5 mmol) y 2-fenil-4-picolina (5,0 g, 29,5 mmol) se calentó a 200°C. La fusión de reacción se agitó a 200°C durante 14 horas hasta que se formó un precipitado de color amarillo. La reacción se enfrió a 100°C y se agregó etanol (300 mL). La masa resultante de color castaño se refluxó en etanol durante 1 hora y se sonicó en un baño acuoso para descomponer el producto. El precipitado se filtró y se trituró en etanol (100 mL) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,2 g, 10,7 mmol, rendimiento 36%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 12.06 (amplio, 1H), 9.04 (d, $J = 1.3$, 1H), 8.68 (dd, $J = 6.7$, 1.3, 1H), 8.17 (d, $J = 6.7$, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.0$, 5.2, 2H), 7.61 a 7.64 (m, 3H), 7.45 a 7.53 (m, 4H); EM ES 300 ($M+H$) $^+$, calc. 299; TLC (1:2:8 v/v metanol-acetona-diclorometano) $R_f = 0.32$.

469
434

Etapa 2: Preparación de 4-[(2-fenil-piridinil)metil]-1(2H)-ftalazinona



Una mezcla de 2-(2-fenil-piridin-4-ilideno)-indan-1,3-diona (3,1 g, 10,4 mmol) e hidrato de hidrazina (9,7 mL) se agitó a 130°C bajo argón durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y filtró. El sólido pegajoso resultante se disolvió en acetato de etilo (250 mL) y luego se lavó con agua (2x50 mL) y salmuera (1x50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. La trituración a partir de éter proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (2,82 g, 9,0 mmol, rendimiento 86%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) 12.59 (amplio, 1H), 8.52 (d, J = 4.6, 1H), 8.24 (dd, J = 7.7, 1.0, 1 H), 7.95 a 8.03 (m, 4H), 7.78 a 7.91 (m, 2H), 7.40 a 7.49 (m, 3H), 7.21 (d, J = 6.5, 1H), 4.39 (s, 2H); EM ES 314 (M+H)⁺, calc.313; TLC (1:2:8 v/v metanol-acetona-diclorometano). R_f = 0.40.

Etapa 3:

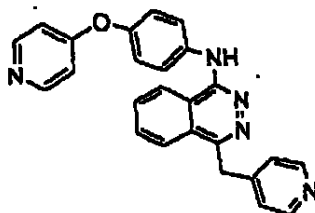
Una mezcla de 4-cloroanilina (1,63 g, 12,76 mmol), pentóxido de fósforo (1,81 g, 12,76 mmol) y clorhidrato de trietilamina (1,76 g, 12,76 mmol) se calentó y agitó bajo atmósfera de argón a 200°C durante 1 hora y media, o hasta formarse una fusión homogénea. A la fusión se le agregó 4-[(2-fenil-piridinil)-metil]-1(2H)-ftalazinona (1,0 g, 3,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a

420
435

200°C durante 2 horas. La masa negra sólida resultante se enfrió a 100°C. Se agregaron metanol (~100 mL) y agua (~400 mL) y la mezcla de reacción se sonicó hasta que la masa negra se tornó soluble. Luego se agregó diclorometano (250 mL) para formar una capa bifásica y amoníaco concentrado (~5 mL) para ajustar la reacción a pH = 8. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x100 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (15% de acetona/diclorometano) proporcionó 1,25 g (2,96 mmol, rendimiento 93%) del compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

¹H-RMN (DMSO-d₆) 9.26 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.1, 1H), 8.49 (d, J = 4.9, 1H), 8.19 (d, J = 8.2, 1H), 7.89 to 8.02 (m, 7H), 7.36 to 7.48 (m, 5H), 7.20 (dd, J = 5.0, 1.3, 1H), 4.60 (s, 2H); EM ES 423 (M+H)⁺, calc.422; TLC (20% acetona: diclorometano) R_f = 0.29.

Ejemplo 9: Preparación de 1-[4-(4-piridiloxi)fenilamino]-4-(4-piridilmetil)ftalazina



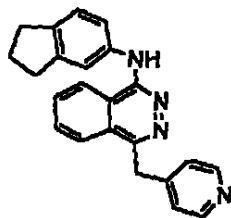
Una mezcla de 1-cloro-4-(4-piridilmetil)ftalazina (para la preparación ver la patente de Novartis WO98/35958, 11.02.98) (0,540 g, 2,11 mmol) y 4-(4-aminofenoxi)piridina (1,18 g, 6,33 mmol) en 1-butanol anhidro (8,4 mL) se agitó bajo argón a 130°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se apagó con

47T
436

carbonato de potasio acuoso saturado (~50 mL) y luego se extrajo con diclorometano (3x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron. La purificación por cromatografía en columna evaporativa en 7:11:2 v/v acetona/diclorometano-metanol proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (0,340 g, 0,84 mmol, 40% rendimiento).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 9.26 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 8.3$, 1H), 8.41 to 8.44 (m, 4H), 8.10 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.90 a 8.03 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 5.9$, 2H), 7.17 (d, $J = 9.2$, 2H), 6.91 (d, $J = 5.8$, 2H), 4.56 (s, 2H); EM ES 406 ($\text{M}+\text{H}^+$, calc. 405; TLC (1:7:12 v/v metanol-acetona-diclorometano) $R_f = 0.08$.

Ejemplo 10: Preparación de 1-(indan-5-ilamino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina

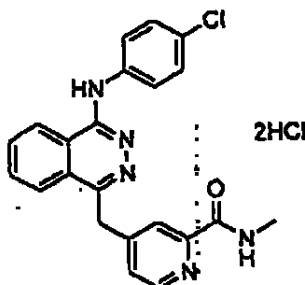


Se usó el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 9 para preparar el compuesto del título (0,06 g, 0,17 mmol; rendimiento 4,3%) substituyendo la 4-(4-aminofenoxi)piridina por 5-aminoindano.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 9.01 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 7.2$, 1H), 8.42 (dd, $J = 4.3$, 1.4, 2H), 8.05 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.85 to 7.95 (m, 3H), 7.56 (dd, $J = 8.3$, 2.0, 1H), 7.28 (dd, $J = 4.3$, 1.4, 2H), 7.16 (d, $J = 8.1$, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.79 a 2.89 (m, 4H), 1.96 to 2.07 (m, 2H); EM ES 353 ($\text{M}+\text{H}^+$, calc. 352; TLC (3:17:80 v/v metanol-acetona-diclorometano) $R_f = 0.20$.

422
437

Ejemplo 11: Preparación de diclorhidrato de metilamida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]piridin-2-il carboxílico

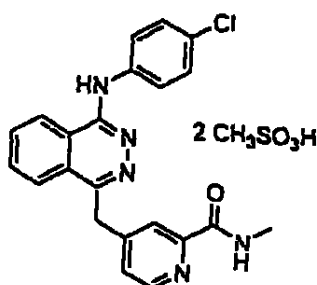


Un frasco de fondo redondo de 50 mL, se equipó con barra agitadora. Al frasco se le agregó BAY 50-9193 (250 mg, 0,62 mmol) en MeOH caliente (10 mL). Se agregó por goteo HCl en MeOH (3,8N) hasta que la solución fue de pH 2. La solución se concentró hasta la mitad de volumen mediante evaporación giratoria. Se agregó éter hasta que la solución se tornó turbia. La solución se enfrió a temperatura ambiente antes de filtrarla. Se lavó el sólido de color naranja con 2:1 de éter:MeOH (5 mL) seguido de éter (5 mL). El sólido se secó bajo HV durante la noche a 50°C. Se obtuvo el compuesto deseado (61 mg, 0,13 mmol, 21% rendimiento): p.f. 255°C (desc.);

¹H RMN

(DMSO-*d*₆) 8.93-8.96 (m, 1H), 8.73-8.74 (m, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.3, 1H), 8.37-8.40 (m, 1H), 8.20-8.23 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.55-7.67 (m, 5H), 4.77 (s, 2H), 2.76 (d, *J* = 4.6, 3H); ES MS (*M*+*H*)⁺ = 404; TLC (diclorometano-acetona; 90:10): *R_f* = 0.44; Anal. calc. para C₂₂H₂₂N₅OCl₃·0.5H₂O. C 54.39, H 4.36, N 14.42, Cl 21.89; hallado 54.39, H 4.37, N 14.30, Cl 20.17.

Ejemplo 12: Preparación de dimentansulfonato de metilamida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]piridin-2-il carboxílico

473
438

Se equipó un frasco de fondo redondo de 50 mL con una barra agitadora. Al frasco se le agregó BAY-50-9193 (250 g mg, 0,62 mmol) en MeOH caliente (10 mL). Se agregó a la solución ácido metansulfónico (90 μ L, 1,24 mmol). La solución se concentró hasta mitad de volumen mediante evaporación giratoria. Se agregó éter hasta que la solución se tornó tibia. La solución se enfrió a 0°C antes de filtrarla. Se lavó el sólido de color amarillo con éter (5 mL). El sólido se secó bajo HV durante la noche a 50°C. Se obtuvo el compuesto deseado 8309 mg, 0,52 mmol, rendimiento 84%); p.f. 245-249°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) 8.82 (dd, $J = 1.8, 5.2$, 1H), 8.72-8.76 (m, 1H), 8.54 (d, $J = 5.1$, 1H), 8.39-8.42 (m, 1H), 8.20-8.27 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55-7.65 (m, 5H), 4.75 (s, 2H), 2.76 (d, $J = 4.7$, 3H), 2.33 (s, 6H); ES MS: $(M+H)^+ = 404$; TLC (diclorometano-acetona, 90:10): $R_f = 0.45$; Anal. calc. para $C_{24}H_{26}N_5O_7S_2Cl \cdot 0.6H_2O$ C 47.57, H 4.51, N 11.56, Cl 5.85, S 10.58%; hallado C 47.57, H 4.50, N 11.43, Cl 5.88, S 10.88.

Ejemplo 13: Preparación de diclorhidrato de amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]piridin-2-il carboxílico

Se equipó un frasco de fondo redondo de 50 mL con una barra agitadora. Al frasco se le agregó BAY-50-9323 (250 mg, 0,16 mmol) en MeOH caliente (10 mL). Se agregó por goteo HCl en MeOH (3,8N, ~2 mL) hasta que la solución fue de pH 2. La solución se concentró hasta mitad de volumen por evaporación

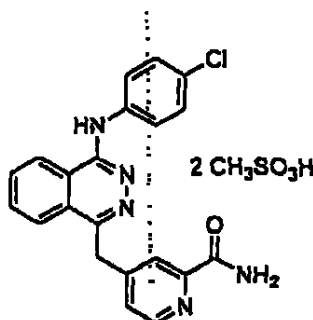
424
439

giratoria. Se agregó éter hasta que la solución se tornó turbia. La solución se enfrió a temperatura ambiente antes del filtrado. El sólido de color naranja se lavó con 2:1 de éter:MeOH (~5 mL) y luego éter (~5 mL). El sólido se secó en un horno al vacío durante la noche a 50°C. El compuesto deseado se obtuvo (34 mg, 0,073 mmol; rendimiento 11%); p.f. = 180-198°C;

¹H RMN

(DMSO-*d*₆) 9.00-9.03 (m, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.2, 1H), 8.37-8.41 (m, 1H), 8.20-8.23 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 2.5, 6H), 4.78 (s, 2H); ES EM (M+H)⁺ = 390; TLC (diclorometano-acetona, 95:5); R_f = 0.44; Anal. calc. para C₂₁H₁₈N₅OCl₃. C 54.51, H 3.92, N 15.13, Cl 22.98 hallado C 54.31, H 4.03, N 13.93, Cl 22.72.

Ejemplo 14: Preparación de dimetansulfonato de amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]piridin-2-il carboxílico

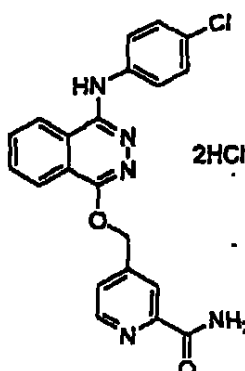


Un frasco de fondo redondo de 25 mL se equipó con una barra agitadora. Al frasco se le agregó BAY 50-9323 (250 mg, 0,64 mmol) en MeOH caliente (8 mL). Se agregó a la solución ácido metansulfónico (93 µL, 1,28 mmol). Se agregó éter hasta que la solución se tornó turbia. La solución se enfrió a 0°C antes de filtrarla. Se lavó el sólido de color amarillo con éter (5 mL). El sólido se secó bajo HV durante la noche a 50°C. Se obtuvo el compuesto deseado (382 mg, 0,66 mmol, rendimiento 99%); p.f. 156-161°C; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 8.82 (dd, *J* = 2.0, 5.5, 1H), 8.55 (d, *J* = 4.5, 1H), 8.39-8.42 (m, 1H), 8.22-8.25 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H).

475
440

7.57-7.65 (m, 5H), 4.75 (s, 2H), 2.32 (s, 6H); ES EM (M+H)⁺ = 390; TLC (diclorometano-acetona, 90:10): R_f = 0.18; Anal. calc. para C₂₃H₂₄N₅O₇S₂Cl·1.5H₂O C 45.38, H 4.46, N 11.50, Cl 5.82, S 10.53 hallado C 45.38, H 4.28, N 11.27, Cl 5.85, S 10.93.

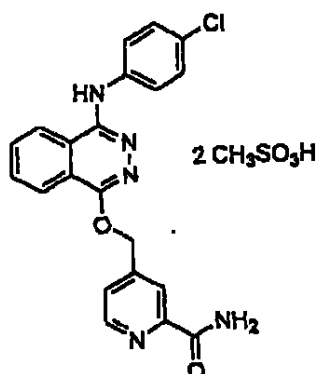
Ejemplo 15: Preparación de diclorhidrato de amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-iloximetil]piridin-2-il carboxílico



Un frasco de fondo redondo de 50 mL se equipó con barra agitadora. Al frasco se le agregó BAY 50-9644 (300 mg, 0,74 mmol) en EtOH caliente (10 mL). Se agregó por goteo HCl en MeOH (3,8N, ~2 mL) hasta que la solución fue de pH 2. La solución se concentró hasta mitad de volumen por evaporación giratoria. Se agregó éter hasta que la solución se tornó turbia. La solución se enfrió a temperatura ambiente antes de filtrarla. Se lavó el sólido de color amarillo con éter (~5 mL). El sólido se secó en un horno al vacío durante la noche a 50°C. Se obtuvo el compuesto deseado (320 mg, 0,67 mmol; rendimiento 91%); p.f. 143-145,2°C;

¹H RMN (DMSO-d₆) 11.87 (s, 1H), 9.18 (d, J = 8.8, 1H), 8.66 (d, J = 5.2, 1H), 8.40 (d, J = 8.8, 1H), 8.18-8.30 (m, 4H); 7.77 (dd, J = 1.3, 5, 1H), 7.74 (s, 1H); 7.55-7.75 (m, 4H), 5.65 (s, 2H); ES EM (M+H)⁺ = 406; TLC (diclorometano-acetona, 95:5); R_f = 0.184; Anal. calc. para: C₂₁H₁₈N₅O₂Cl₂·0.8H₂O C 51.07, H 4.02, N 14.18, Cl 21.53 hallado C 51.07, H 4.13, N 14.77, Cl 20.42.

Ejemplo 16: Preparación de dimetansulfonato de amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-iloximetil]piridin-2-il carboxílico

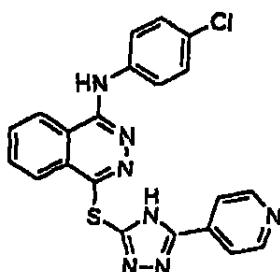
476
441

Un frasco de fondo redondo de 50 mL se equipó con barra agitadora. Al frasco se le agregó BAY 50-9644 (300 mg, 0,74 mmol) en EtOH caliente (10 mL). Se agregó a la solución ácido metansulfónico (0,1 mL, 1,48 mmol). La solución se concentró hasta mitad de volumen por evaporación giratoria. Se agregó éter hasta que la solución se tornó turbia. La solución se enfrió a temperatura ambiente antes de filtrarla. Se lavó el sólido de color amarillo con éter (~5 mL). El sólido se secó en un horno al vacío durante la noche a 50°C. Se obtuvo el compuesto deseado (393 mg, 0,66 mmol, rendimiento 89%); p.f. = 75-80°C;

¹H RMN (DMSO-d₆) 11.23 (s, 1H), 8.81 (d, J = 9.2, 1H), 8.67 (d, J = 4.8, 1H), 8.43 (d, J = 9.2, 1H), 8.24-8.32 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 1.5, 5.1, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 9.0, 18.9 Hz, 4H), 5.66 (s, 2H), 2.37 (s, 6H); ES EM (M+H)⁺ = 406; TLC (diclorometano-acetona, v, 95:5); R_f = 0.195; Anal. calc. para C₂₃H₁₄N₃O₂S₂Cl·1.6H₂O C 44.06, H 4.37, N 11.17, Cl 5.65, S 24.51, hallado C 44.06, H 4.35, N 11.18, Cl 5.74, S 10.64.

~~477~~
442

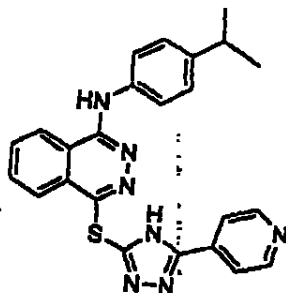
Ejemplo 17: Preparación de 1-(4-clorofenilamino)-4-[5-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazolil-3-iltio]ftalazina



Una mezcla de clorhidrato de 1-cloro-4-(4-clorofenilamino)ftalazina (R.D. Haworth and S. Robinson, J. Chem. Soc. 1948, pp. 777-782) (275 mg; 0,84 mmol), 5-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-3-tiol (303 mg, 1,67 mmol); diisopropiletilamina (3 ml) y dimetilformamida (3 ml) se calentó a 100°C bajo atmósfera de argón durante 15 horas. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y la solución resultante se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó al vacío. El residuo del producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 4% de metanol en cloruro de metileno para obtener 29 mg del compuesto del título puro. R_f 0,36 (10% de metanol en cloruro de metileno).

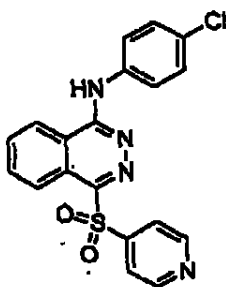
478
443

Ejemplo 18: Preparación de 1-(4-isopropilfenilamino)-4-[5-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazolil-3-iltio]ftalazina



Usando el método del ejemplo 17 y 1-cloro-4-(4-isopropilfenilamino)ftalazina (250 mg, 0,84 mmol) en vez de clorhidrato de 1-cloro-4-(4-clorofenilamino)ftalazina se obtuvieron 21 mg del compuesto puro del título, R_f 0,28 (10% de metanol en cloruro de metileno).

Ejemplo 19: Preparación de 1-(4-clorofenilamino)-4-(4-piridilsulfonil)ftalazina

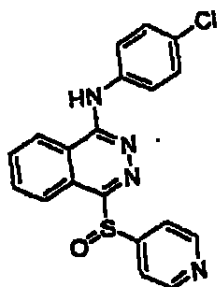


La 1-cloro-4-(4-clorofenilamino)-ftalazina (R. D. Haworth and S Robinson, J. Chem. Soc. 1948, pp. 777-782) (2,00 g; ~6,12 mmol) puede fundirse junto con un equivalente de 1-mercatopiridina a aproximadamente 140°C durante aproximadamente 10-30 minutos para obtener un residuo, el cual se disuelve en acetato de etilo, se lava con carbonato de sodio acuoso y luego se evapora al vacío. El residuo puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice usando

~~429~~
444

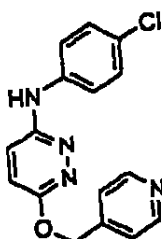
un gradiente de cloruro de metileno puro, hasta 50% de acetona en cloruro de metileno para obtener 1-(4-clorofenilamino)-4-(4-piridiltio)ftalazina. El intermediario tioéter puede agitarse como solución en ácido acético a medida que se agrega 30% de peróxido de hidrógeno acuoso en pequeñas porciones hasta que el análisis de TLC indican que se consumió todo el material de partida. El producto crudo se aisló por dilución con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de carbonato para eliminar el ácido acético y se evapora al vacío. El compuesto puro de la invención puede obtenerse por cromatografía sobre un residuo sobre gel de sílice usando gradientes de cloruro de metileno/acetona.

Ejemplo 20: Preparación de 1-(4-clorofenilamino)-4-(4-piridilsulfinil)ftalazina



Siguiendo el procedimiento general de Proudfoot, et al. (*J. Org. Chem.* 58, 6996-700, 1993), puede agitarse la 1-(4-clorofenilamino)-4-(4-piridiltio)ftalazina del ejemplo 19 con un equivalente de periodato de sodio en metanol/agua durante varios días a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título, el cual puede aislarse en forma pura por cromatografía sobre gel de sílice usando gradientes de cloruro de metileno/metanol.

Ejemplo 21: Preparación de 1-(4-clorofenilamino)-4-(4-piridilmetoxi)piridazina

480
445

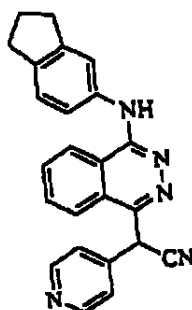
Etapla 1: A una mezcla de 3,6-dibromo-piridazina (500 mg, 2,10 mmol, para la preparación ver Pwdrali et al.; J. Org. Chem.; 23, 1958; 778) y 4-piridilcarbonil (229 mg, 2,10 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) a 0°C bajo argón, se agregó hidruro de sodio (302 mg, 12,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó a 50°C bajo argón durante 6 horas. Después de enfriar a 0°C, se diluyó la mezcla de color naranja resultante con acetato de etilo (20 mL) y luego se apagó el exceso de hidruro de sodio con agua hasta que no se produjeron burbujas. La capa orgánica se recogió y lavó con salmuera (3 x 10 mL) y se secó sobre NaSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío lo cual proporcionó 400 mg (1,50 mmol, rendimiento 71%) de 1-bromo-4-(4-piridilmetoxi)piridazina en forma de aceite. El producto crudo fue suficientemente puro para llevar a cabo la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional 1H-RMN (MeOH-d₄) 8,52-8,54 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 5,60 (s, 2H); EM LC 266 M⁺, 269 (M+3H)⁺, calc. 266; TLC (3:2 v/v acetato de etilo/hexanos) R_f = 0,20.

Etapla 2: A 1-bromo-4-(4-piridilmetoxi)piridazina (50 mg, 0,19 mmol) en tolueno (3 mL) se le agregó 4-cloroanilina (29 mg, 0,22 mmol), una cantidad catalítica de (R)-(+)-2,2'-bis(difenil fosfino)-1,1'-binaftilo (1 mg), tris-dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (0,6 mg) y t-butilóxido de sodio (26 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 12 horas bajo argón. La mezcla de reacción se tornó de un color marrón profundo por calentamiento. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con actuator (10 mL), se lavó

487
446

con salmuera y la capa orgánica se secó sobre (NaSO_4), y el solvente se evaporó al vacío. La mezcla cruda se purificó por placa de capa delgada preparativa para obtener el compuesto del título (6 mg, rendimiento 10%). ^1H -RMN (MeOH-d_4), 8,51 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,52 (dd, 2H), 7,15-7,25 (m, 4H), 5,49 (s, 2H); EM ES 313 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 315 ($\text{M}+3\text{H}$)⁺, 316 ($\text{M}+4\text{H}$)⁺, calculado 312; TLC (5:95 v/v metanol-cloruro de metileno) $R_f = 0,2$.

Ejemplo 22: Preparación de 1-(4-indan-5-ilamino)-4-(4-piridilcianometil)ftalazina

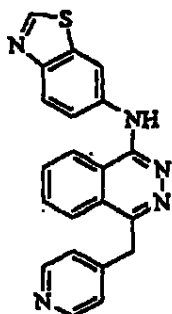


Etapla 1: clorhidrato de 4-piridilacetoniitrilo (5,00 g, 32,3 mmol) en 40 mL de THF se sonicó durante 10 minutos y la mezcla se agregó a 10 mL de una solución de THF de NaH (1,55 g, 64,7 mmol) usando un embudo de goteo mientras se mantenía la temperatura por debajo de 15°C. Después de adición, la mezcla se enfrió a 0°C y se agregó a la mezcla 1,4-dicloroftalazina (3,22 g, 24,3 mmol). La mezcla se convirtió instantáneamente al color rojo. La reacción se prosiguió durante 4 horas más y la mezcla se vertió de NH_4Cl fría. El sólido resultante de color rojo se filtró, se lavó con H_2O y se secó para dar 4,4 g de 1-cloro-4-(4-piridilcarbometil)ftalazina (65%); p.f. 265°C (desc); ^1H RMN (CDCl_3) δ 6,00 (s, 1H), 7,39-8,60 (m, 8H); LC/EM MH^+ 281,4.

482
447

Etapa 2: Una mezcla de 1-cloro-4-(4-piridilcianometil)ftalazina (570 mg, 2,03 mmol) y 5-aminoindan (320 mg, 2,40 mmol) en 20 mL de n-butanol se reflujo durante 10 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el sólido se disolvió en 50 mL de diclorometano y se lavó con una solución de KOH 4M y H₂O. La capa orgánica se separó y secó (MgSO₄). El producto (420 mg, 55%) se purificó mediante TLC preparativa sobre gel de sílice usando EtOAc/MeOH (20:1) como eluyente. R_f 0,7; p.f. 122-123°C; ¹H RMN (CD₃OD) δ 2,15 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 7,20-8,60 (m, 12H); LC/EM MH⁺ 378,4.

Ejemplo 23: Preparación de 1-(benzotiazol-6-ilamino)-4-(4-piridilcianometil)ftalazina



Se usó el procedimiento usado para la preparación del ejemplo 22 para preparar el compuesto del título sustituyendo 5-aminoindano por 6-aminobenzotiazol (360 mg, 2,40 mmol) y 1-cloro-4-(4-piridilcianometil)ftalazina por 1-cloro-4-(4-piridilmetil)ftalazina (para la preparación ver la patente de Novartis WO98/35958, 11.02.98, 520 mg, 2,03 mmol). El producto puro tenía las características: p.f. 163-164°C; R_f 0,6 (EtOAc:MeOH = 20:1); ¹H RMN (CD₃OD) δ 4,65 (s, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,96 (m, 5H), 8,40 (s, 2H), 8,49 (m, 2H), 8,82 (s, 2H), 9,11 (s, 2H); LC/EM MH⁺ 370,4.

483
448**Propocolos Biológicos y Datos de Ensayo *in vitro*****Ensayo KDR:**

El dominio citosólico de quinasa de la quinasa KDR se expresó como una proteína de fusión 6His en células de insecto Sf9. La proteína de fusión del dominio de quinasa KDR se purificó sobre una columna quelante de Ni⁺⁺. Placas ELISA de 96 receptáculos, fueron recubiertas con 5 µg de poli(Glu4;Tyr1) /Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) en 100 µl de buffer HEPES (20 mM HEPES, pH 7,5, 150 mM NaCl, 0,02% Thimerosal) a 4° durante la noche. Antes del uso, la placa se lavó con HEPES como buffer NaCl y las placas se bloquearon con 1% BSA, 0,1% Tween 20 en HEPES, BUFFER NaCl.

Los compuestos de ensayo se diluyeron seriadamente en 100% de DMSO a partir de 4 mM hasta 0,12 µM en diluciones semi-logarítmicas. Estas diluciones fueron diluidas adicionalmente 20 veces en H₂O para obtener soluciones del compuesto en 5% de DMSO. Después de cargar la placa de ensayo con 85 µl del buffer de ensayo (20 mM HEPES, pH 7,5, 100 mM KCl, 10 mM MgCl₂, 3 mM MnCl₂, 0,05% glicerol, 0,005% Triton X-100, 1 mM de mercaptoetanol, con o sin 3,3 µM de ATP) se agregaron 5 µl de los compuestos diluidos hasta un volumen de ensayo final de 100 µl. Las concentraciones finales estaban comprendidas entre 10 µM, y 0,3 mM en 0,25 % de DMSO. El ensayo se inició mediante la adición de 10 µl (30 ng) de dominio de quinasa KDR.

El ensayo se incubó con el compuesto de ensayo o el vehículo solamente con suave agitación a temperatura ambiente durante 60 minutos. Los receptáculos se lavaron y se sondearon fosfotirosinas (PY) con una anti-fosfotirosina (PY), mAb clone 4G10 (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY). Los complejos PY/anti-PY se detectaron con un conjugado de IgG/HRP anti-ratón (Amersham International plc, Buckinghamshire, Inglaterra). Se cuantificó la

Δ284
449

fosfotirosina mediante la incubación con 100 μl de una solución de 3, 3', 5, 5', tetrametilbencidina (Kirkegaard and Perry, TMB Microwell I Componente substrato de peroxidasa). Se interrumpió el desarrollo de color mediante adición de 100 μl de una solución interruptora a base de 1% de HCl (Kirkegaard and Perry, TMB 1 component Stop Solution).

Se determinaron las densidades ópticas espectrofotométricamente a 450 nm en un lector de placas de 96 receptáculos SpectraMax 250 (Molecular Devices). Los valores OD de base (sin ATP en el ensayo) se restaron de todos los OD y se calculó el porcentaje de inhibición de acuerdo con la ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{(\text{OD (control de vehículo)} - \text{OD (con compuesto)})}{\text{OD (control de vehículo)} - \text{OD (sin ATP agregado)}} \times 100$$

Los valores CI_{50} se determinaron con un programa de análisis de escuadra mínima y se lavó con agua usando una concentración del compuesto versus porcentaje de inhibición. El compuesto que tenía una $CI_{50} < 100$ nM en este ensayo incluía aquellos de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 23. Los compuestos que tenían valores de CI_{50} de entre 100 nM y 1000 nM incluían los de los ejemplos 8, 9 y 22. Aquellos que tenían valores CI_{50} medidos de > 1.000 nM incluyen los de los ejemplos 3, 17, 18 y 21.

Inhibición de ensayo mecanístico de células de fosforilación de 3T3 KDR:

Las células NIH3T3 que expresan el receptor KDR de longitud total se cultivaron en DMEM (Life Technologies, Inc., Grand Island, NY) suplementado con 10% de suero de ternero recién nacido, de bajo contenido de glucosa, 25 nM/L de piruvato de sodio, clorhidrato de piriduccina y 0,2 mg/ml de G418 (Life Technologies, Inc., Grand Island, NY). Las células se mantuvieron en frascos T75

A85
450

recubiertos con colágeno 1 (Becton Dickinson Labware, Bedford, MA) en una atmósfera de CO₂ humidificada al 5% a 37°C.

Se depositaron 15.000 células en cada receptáculo de una placa de 96 receptáculos recubierta con colágeno I en el medio de cultivo de DMEM. 6 horas después, se lavaron las células y el medio fue reemplazado con DMEM sin suero. Después de un cultivo nocturno para reposar las células, el medio fue reemplazado con solución salina de Dulbecco de pH regulado con fosfato (Life Technologies, Inc., Grand Island, NY) con 0,1 % de albúmina bovina (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). Después de agregar varias concentraciones (0-300 nM) de los compuestos de ensayo a las células hasta una concentración final al 1% de DMSO, las células se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego las células se trataron con VEGF (30 ng / ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de la estimulación con VEGF, el buffer se extrajo y las células fueron lisadas mediante adición de 150 µl de buffer de extracción (50 mM Tris, pH 7,8), suplementado con 10 % de glicerol, 50 mM BGP, 2 mM EDTA, 10 mM NaF, 0,5 mM NaVO₄ y 0,3 % TX-100) a 4°C durante 30 minutos.

Para verificar la fosforilación del receptor, se agregaron 100 microlitros de cada lisado de células a los receptáculos de una placa ELISA pre-recubierta con 300 ng del anticuerpo C20 (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA). Siguiendo una incubación de 60 minutos la placa se lavó y se sondeó el KDR adherido para la fosfotirosina usando un clon 4G10 anti-fosfotirosina mAb (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY). La placa se lavó y los receptáculos se incubaron con conjugado anti-ratón (Amersham International plc, Buckinghamshire, Inglaterra) durante 60 minutos. Se lavaron los receptáculos y la fosfotirosina se cuantificó mediante adición de 100 µl por receptáculo de una solución de 3,3', 5,5' tetrametilbencidina (Kirkegaard and Perry, substrato de

A86
451

peroxidasa de componente TMB Microwell 1). Se interrumpió el desarrollo de color mediante la adición de 100 µl de HCl al 1% basado en solución interruptora (Kirkegaard and Perry, componente TMB de solución de detención).

Se determinaron las densidades ópticas (OD) espectrofotométricamente a 450 nM en un lector de placa de 96 receptáculos (SpectraMax 250, Molecular Devices). Los valores OD de base (sin agregado de VEGF) se restaron de todos los OD y se calculó el porcentaje de inhibición de acuerdo con la ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{(\text{OD (control VEGF)} - \text{OD (con compuesto de ensayo)}) \times 100}{\text{OD (control VEGF)} - \text{OD (sin VEGF agregado)}}$$

Se determinaron las CI_{50} con un programa de análisis de escuadra mínima usando concentración de compuesto versus porcentaje de inhibición. Los compuestos que tenían una $CI_{50} < 20$ nM en este ensayo incluían los de los ejemplos 2, 6, 7, 11, 15 y 16. Los compuestos que tenían valores de CI_{50} de entre 20 nM y 50 nM incluían aquellos de los 1, 4, 5, 8, 10, 12, 13 y 14. Aquellos en los cuales se habían medido valores de CI_{50} de > 50 nM incluyen los de los ejemplos 9 y 21.

Modelo de Angiogénesis Matrigel®

Preparación de tapones Matrigel y fase *in vivo*: es un extracto de membrana de base de un tumor de mûridos compuesto principalmente por laminina, colágeno IV y proteoglicano de sulfato de heparano. Se provee en forma de un líquido estéril a 4°C pero forma rápidamente un gel sólido a 37°C.

El Matrigel líquido a 4°C se mezcló con células de tumores humanos SK-MEL2 que habían sido transfectados con un plásmido que contenía el gen VEGF de mûridos con un marcador seleccionable. Las células tumorales se cultivaron in

vitro bajo selección y luego las células se mezclaron con Matrigel líquido frío en una relación de 2×10^6 por 0,5 ml. Se implantó medio mililitro subcutáneamente cerca de la línea media abdominal usando una aguja de calibre 25. Los compuestos de ensayo se dosificaron como soluciones en Etanol/Cremaphor EL/salina (12,5%:12,5%:75%) a 30, 100, y 300 mg/kg po una vez por día comenzando el día del implante. Los ratones fueron eutanizados 12 días después del implante y los gránulos de Matrigel se cosecharon para el análisis del contenido de hemoglobina.

Ensayo de hemoglobina: se colocaron gránulos de Matrigel en 4 volúmenes (p/v) de 4°C Buffer de Lisis (20 mM Tris pH 7,5, 1mM EGTA, 1 mM EDTA, 1% Triton X-100 [EM Science, Gibbstown, N.J.], y cóctel de inhibidor de proteasa completo libre de EDTA [Mannheim, Alemania]) y ase homogeneizó a 4°C. Se incubaron los homogeneizados en hielo durante 30 minutos con agitación y se centrifugaron a 14 K por g durante 30 minutos a 4°C. Los sobrenadantes se transfirieron a tubos microfugos enfriados y se almacenaron a 4°C para el ensayo de hemoglobina.

Se suspendió hemoglobina de ratón (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) en agua en autoclave (BioWhitaker, Inc., Walkersville, MD) a 5 mg/ml. Se generó una curva standar a partir de 500 microgramos/ml hasta 30 microgramos / ml en buffer de lisis (ver precedentemente). Se agregaron muestras del lisado y curva de estándar a 5 microlitros/receptáculo por duplicado a una placa de 96 receptáculos de poliestireno. Usando el equipo de hemoglobina de plasma (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), se reconstituyó sustrato TMB en 50 ml de solución de ácido acético a temperatura ambiente. Se agregaron 100 microlitros de sustrato a cada receptáculo seguido de 100 microlitros/receptáculo de Solución de Peróxido de Hidrógeno a temperatura ambiente. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos.

488
453

Se determinaron las densidades ópticas espectrofotométricamente a 600 nm en un lector de placa de 96 receptáculos SpectraMax 250 Microplate Spectrophotometer System (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se restaron las lecturas de buffer lisis de base desde todos los receptáculos.

El contenido total de hemoglobina de muestra se calculó de acuerdo con la ecuación siguiente:

$$\text{Hemoglobina Total} = (\text{Volumen del Lisado de Muestra}) \times (\text{Concentración de Hemoglobina})$$

El promedio de muestras de Hemoglobina Total de Matrigel sin células se restó de cada una de las muestras de Hemoglobina Total de Matrigel con células.

Se calculó el porcentaje de inhibición de acuerdo con la ecuación siguiente:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{(\text{Promedio de Lisados de Tumores tratados con Droga total de Hemoglobina})}{(\text{Promedio de Lisados de Tumores no tratados con Hemoglobina Total})} \times 100$$

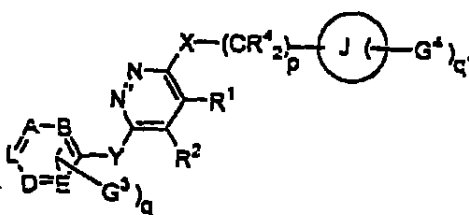
Ambos ejemplos, el 1 y el 2, mostraron significativa actividad en este ensayo a 30, 100 y 300 mg/kg po sid con > 50% inhibición de contenido total de hemoglobina de la muestras de Matrigel a partir de animales dosificados versus los animales con vehículo de control.

Otras realizaciones de la invención resultarán aparentes para los expertos en la materia a partir de la consideración de esta memoria o mediante la práctica de la invención aquí descrita. Se propone que la memoria y ejemplos sean considerados únicamente como ejemplos, considerándose el verdadero alcance y espíritu de la invención de acuerdo a lo que se indica en las siguientes reivindicaciones.

489
454REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

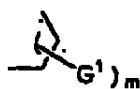
- 1.) Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada:



en la cual

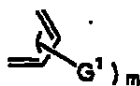
R¹ y R²:

- i) representan independientemente H o alquilo inferior;
- ii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



donde la adhesión se logra a través de los átomos de carbono terminales;

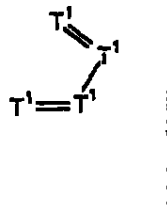
- iii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



490
455

donde la adhesión se logra a través de los átomos de carbono terminales; o

iv) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



donde uno o dos miembros del anillo T^1 y N y los otros son CH, y la adición se logra a través de los átomos terminales; y

donde

m es 0 un número entero de 1-4; y

G^1 es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halógeno;
- alquilo;
- cicloalquilo;
- alqueno inferior;
- cicloalqueno inferior;
- alquilo sustituido con halógeno;
- alquilo sustituido con amino;
- alquilo sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N,N-dialquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N-alcoilamino inferior;
- alquilo sustituido con hidroxilo;
- alquilo sustituido con ciano;

491
456

- alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcoxicarbonilo inferior;
- alquilo sustituido con fenilalcoxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con halógeno;
- alquilamino sustituido con amino;
- alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N,N-dialquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilamino sustituido con hidroxí;
- alquilamino sustituido con ciano;
- alquilamino sustituido con carboxi;
- alquilamino sustituido con alcoxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con fenilalcoxicarbonilo inferior;
- $-OR^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- alcoxi inferior halogenado;
- alquiltio inferior halogenado;
- alquilsulfonilo inferior halogenado;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-CH_2OR^3$;
- $-NO_2$;
- $-CN$;

492
457

- amidino;
- guanidino;
- sulfo;
- $-B(OH)_2$;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heterociclilo saturado opcionalmente sustituido;
- heterociclilo insaturado opcionalmente parcialmente sustituido;
- $-OCO_2R^3$;
- heteroaril alquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido;
- $-CHO$;
- $-OCON(R^6)_2$;
- $-NR^3CO_2R^6$;
- $-NR^3CON(R^6)_2$;

R^3 es H o alquilo inferior;

R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- H;
- alquilo;
- arilo opcionalmente sustituido;
- arilalquilo inferior opcionalmente sustituido; y

R^4 es H, halógeno, o alquilo inferior;

p es 0, 1 o 2;

X está seleccionado del grupo que consiste en O, S, y NH;

Y está seleccionado del grupo que consiste en

493
458

- $-(CR^4)_n-S(O)_p-(\text{heteroarilo de 5 miembros})-(CR^4)_s-$;
- $-(CR^4)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4)_s-$;

donde

n y s son cada uno independientemente 0 número entero de 1-2; y

G^2 está seleccionado del grupo que consiste en $-CN$, $-CO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, y

$-CH_2N(R^6)_2$;

- $-O-CH_2-$;
- $-S(O)-$;
- $-S(O)_2-$;
- $-SCH_2-$;
- $-S(O)CH_2-$;
- $-S(O)_2CH_2-$;
- $-CH_2S(O)-$; y
- $-CH_2S(O)_2-$

A y D independientemente representan N o CH;

B y E representan independientemente N o CH;

L representa N o CH;

con la's condiciones de que

a) la cantidad total de átomos N en el anillo que contiene A, B, D, E y L es 1, 2 ó 3; y

b) cuando L representa CH; por lo menos uno de A y D es un átomo de N;

q es 0, 1 ó 2;

G^3 está seleccionado del grupo que consiste en

- alquilo inferior;
- $-NR^3COR^6$;
- alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcoxicarbonilo inferior;

49A
459

- $-OR^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- CH_2OR^3 ;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-S(O)_2N(R^6)_2$;
- $-NO_2$;
- $-CN$;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heterociclilo saturado opcionalmente sustituido;
- heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);
- $-OCON(R^6)_2$;
- $-NR^3CO_2R^6$;
- $-NR^3CON(R^6)_2$;

J es un anillo seleccionado del grupo que consiste en

- arilo;
- piridilo; y

495
460

- cicloalquilo;

q' representa la cantidad de sustituyentes G^4 en el anillo J y es 0, 1, 2, 3, 4, o 5, y

las porciones G^4 están seleccionados del grupo que consiste de

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halógeno;
- alquilo;
- cicloalquilo;
- alquenilo inferior;
- cicloalquenilo inferior;
- alquilo sustituido con halógeno;
- alquilo sustituido con amino;
- alquilo sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N,N-dialquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilo sustituido con hidroxilo;
- alquilo sustituido con ciano;
- alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcoxi carbonilo inferior;
- alquilo sustituido con fenilalcoxi carbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con halógeno;
- alquilamino sustituido con amino;
- alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilamino sustituido con hidroxilo;
- alquilamino sustituido con ciano;

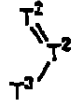
496
461

- alquilamino sustituido con carboxi;
- alquilamino sustituido con alcoxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con fenilalcoxicarbonilo inferior;
- $-\text{OCOR}^6$;
- $-\text{COR}^6$;
- $-\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;
- $-\text{NO}_2$;
- $-\text{CN}$;
- amidino;
- guanidino;
- sulfo;
- $-\text{B}(\text{OH})_2$;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heterociclilo saturado opcionalmente sustituido;
- heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- $-\text{OCO}_2\text{R}^3$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);
- $-\text{CHO}$;
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;

497
462

- puentes formadores de anillos fusionados unidos a conectando posiciones adyacentes del anillo J, donde dichos anillos tienen las estructuras:

a)



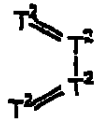
en la cual

cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ;

T^3 representa S, O, CR^4G^4 , $\text{C}(\text{R}^4)_2$, o NR^3 ; y

la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^2 y T^3 ;

b)



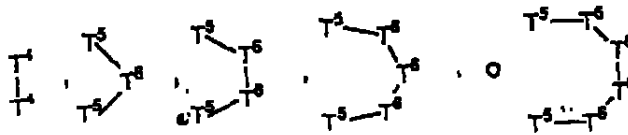
en la cual

cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ;

con la condición de que un máximo de dos átomos de puente T^2 pueden ser N; y

la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^2 , y

c)



498
463

en las cuales

cada T^4 , T^5 y T^6 representan independientemente O, S, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$, o NR^3 ; y

la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^4 o T^5 , con las condiciones de que:

- i) cuando un T^4 es O, S, o NR^3 , el otro T^4 es CR^4G^4 o $C(R^4)_2$;
- ii) un puente que contiene los átomos T^5 y T^6 puede contener un máximo de dos heteroátomos O, S, o N; y
- iii) en un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos O, o dos grupos T^6 son átomos O, dichos átomos O están separados mediante por lo menos un átomo de carbono;

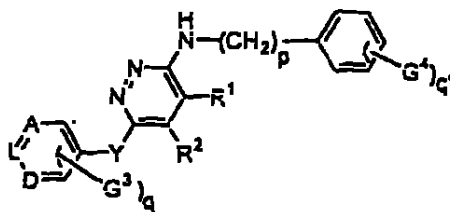
y con las condiciones adicionales de que:

- en G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , cuando dos grupos R^6 son cada uno alquilo y están situados en el mismo átomo N, pueden estar ligados mediante un enlace, un O, un S, o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5-7 átomos en el anillo; y

- cuando un anillo arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido, este anillo puede ser portador de hasta 5 sustituyentes los cuales están independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, amino monosustituido con alquilo inferior, amino disustituido con alquilo inferior, alcanoil amino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, alcanoiloxi inferior, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, nitro, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, y ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable prodroga del mismo.

2) Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada

499
464

en la cual

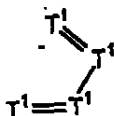
R^1 y R^2 :

- i) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



donde la adhesión se logra con los átomos de carbono terminales; o

- ii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



en la cual uno de los miembros de anillo T^1 es N y los otros son CH, y la adhesión se logra a través de átomos terminales; y

donde

m es 0 o un número entero de 1-2; y

G^1 es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en

500
465

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halógeno,
- alquilo;
- alquilamino sustituido con amino;
- alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N,N-dialquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilamino sustituido con hidroxil;
- alquilamino sustituido con carboxil;
- alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- $-OR^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- alcoxi inferior halogenado;
- alquiltio inferior halogenado;
- alquilsulfonilo inferior halogenado;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-NO_2$;
- $-CN$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);

501
466

- heteroarilalquiloxi opcionalmente sustituido,
- $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);

R^3 es H o alquilo inferior;

R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- H;
- alquilo inferior;
- arilo opcionalmente sustituido;
- aril alquilo inferior opcionalmente sustituido; y

p es 0 ó 1;

Y está seleccionado del grupo que consiste en

- $-(CH_2)_nS(O)_p$ -(heteroarilo de 5 miembros)- $(CH_2)_s$;
- $-(CH_2)_n-C(G^2)(H)-(CH_2)_s$;

donde

n y s son cada uno independientemente 0 ó 1 y

G^2 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en $-CN$,

$-CO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, y

$-CH_2N(R^6)_2$;

- $-O-CH_2$;
- $-S(O)-$;
- $-S(O)_2$;
- $-SCH_2$;
- $-S(O)CH_2$;
- $-S(O)_2CH_2$;
- $-CH_2S(O)-$; y
- $-CH_2S(O)_2-$

A y D independientemente representan N o CH;

L representa N o CH;

502
467

con las condiciones de que

c) la cantidad total de átomos N en el anillo que contiene A, B, D, E y L es 1 ó 2 y

d) cuando L representa CH; por lo menos uno de A y D es un átomo de N;

q es 0, 1 ó 2;

G^3 está seleccionado del grupo que consiste en

- alquilo inferior;
- $-NR^3COR^6$;
- $-OR^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-S(O)_2N(R^6)_2$;
- $-CN$;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);

q' representa la cantidad de sustituyentes G^4 en el anillo fenilo y es 0, 1, 2 ó 3; y

las porciones G^4 están seleccionadas del grupo que consiste en

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;

503
468

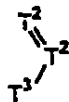
- halógeno;
- alquilo;
- alquilo sustituido con halógeno;
- alquilo sustituido con hidroxí;
- alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con amino;
- alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N,N-dialquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilamino sustituido con hidroxí;
- alquilamino sustituido con carboxi;
- alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con fenil-alcóxicarbonilo inferior;
- $-OR^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- alcoxi inferior halogenado;
- alquiltio inferior halogenado;
- alquilsulfonilo inferior halogenado;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-CH_2OR^3$;
- $-NO_2$;

504
469

- -CN;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- -S(O)_p (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido;
- -S(O)_p (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);
- puentes formadores de anillos fusionados unidos y conectando

posiciones adyacentes del anillo fenilo, teniendo dichos puentes las estructuras:

a)



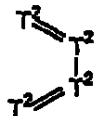
en la cual

cada T² representa independientemente N, CH, o CG⁴;

T³ representa S, O, CR⁴G⁴, C(R⁴)₂, o NR³; y

la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T² y T³;

b)



en la cual

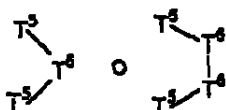
cada T² representa independientemente N, CH, o CG⁴;

con la condición de que un máximo de dos átomos de puente T² pueden ser N; y

la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T²; y

505
470

c)



en las cuales

cada T^5 y T^6 representa independientemente O, S, CHG^4 , CH_2 , o NR^3 ;

y

la adhesión al anillo fenilo se logra a través de los átomos terminales T^5 ;

con las condiciones de que:

- i) un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 puede contener un máximo de dos heteroátomos O, S, o N; y
- ii) en un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 o dos grupos T^6 son átomos O, dichos átomos O están separados mediante por lo menos un átomo de carbono;

y con las condiciones adicionales de que:

- en G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , cuando dos grupos R^6 son cada uno alquilo y están situados en el mismo átomo N, pueden estar ligados mediante un enlace, un O, un S, o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5-7 átomos en el anillo;

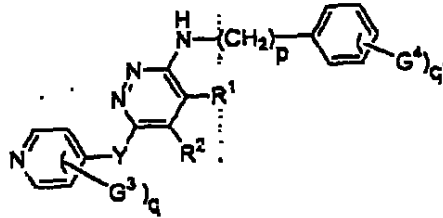
y

- cuando un anillo arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido, este anillo puede ser portador de hasta 2 sustituyentes los cuales están independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, amino monosustituido con alquilo inferior, amino disustituido con alquilo inferior, alcanoil amino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado,

506
471

alcanoiloxi inferior, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$, nitro, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, y ciano;
o una sal farmacéuticamente aceptable prodroga del mismo.

3. Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada



en la cual

R^1 y R^2 :

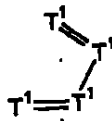
i) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



en la cual

la adhesión se logra a través de los átomos de carbono terminales, y cada grupo G^1 está situado en un átomo no terminal del puente; o

ii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



SDT
472

en la cual uno de los miembros de anillo T^1 es N y los otros son CH; y la adhesión se logra a través de los átomos terminales; y

donde m es 0 un número entero de 1-2; y

G^1 es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halógeno;
- $-OR^6$ donde R^6 representa alquilo inferior;
- $-NO_2$;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- heteroarilalquiloxi opcionalmente sustituido;

R^3 es H o alquilo inferior;

R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- H;
- alquilo inferior;
- arilo opcionalmente sustituido;
- arilalquilo inferior opcionalmente sustituido; y

p es 0 ó 1;

Y está seleccionado del grupo que consiste de

Y está seleccionado del grupo que consiste en

- $-(CH_2)_nS(O)_p$ -(heteroarilo de 5 miembros)-;
- $-C(CN)(H)-$;
- $-O-CH_2-$;
- $-S(O)-$; y
- $-S(O)_2-$;

q es 0 ó 1;

508
473

G^3 está seleccionado del grupo que consiste de

- alquilo inferior;
- $-NR^3COR^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-S(O)_2N(R^6)_2$;

q' representa la cantidad de sustituyentes G^4 en el anillo fenilo y es 0, 1, 2 ó 3; y

las porciones G^4 están seleccionadas del grupo que consiste en

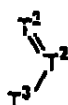
- $-N(R^6)_2$;
- halógeno;
- alquilo inferior;
- alquilo inferior sustituido con halógeno;
- $-OR^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- alcoxi inferior halogenado;
- alquiltio inferior halogenado;
- alquilsulfonilo inferior halogenado;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-CH_2OR^3$;
- $-NO_2$;
- $-CN$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;

509
474

- $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);
- puentes formadores de anillo fusionados unidos y conectando las

posiciones adyacentes del anillo fenilo, teniendo dichos puentes las estructuras:

a)



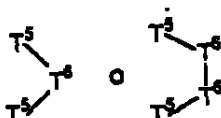
en la cual

cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ;

T^3 representa S, O, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$, o NR^3 ; y

la adhesión al anillo fenilo se logra a través de los átomos terminales T^2 y T^3 ;

b)



en las cuales

cada T^5 y T^6 representa independientemente O, S, CHG^4 , CH_2 , o NR^3 ;

y

la adhesión al anillo fenilo se logra a través de los átomos terminales T^5 ;

con las condiciones de que

475

- i) el puente que comprende los átomos T^5 y T^6 puede contener un máximo de dos heteroátomos O, S o N; y
- ii) en un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos O, o dos grupos T^6 son átomos O, dichos átomos O están separados mediante por lo menos un átomo de carbono;

y con las condiciones adicionales de que G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , cuando dos grupos R^6 son cada uno alquilo y están situados en el mismo átomo N pueden estar ligados mediante un enlace, un O, un S o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5-6 átomos de carbono; y

- cuando un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido, este anillo puede ser portador de hasta dos sustituyentes los cuales están independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, amino monosustituido con alquilo inferior, amino disustituido con alquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, $-CO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, nitro y ciano o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga del mismo.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, y un portador farmacéuticamente aceptable.

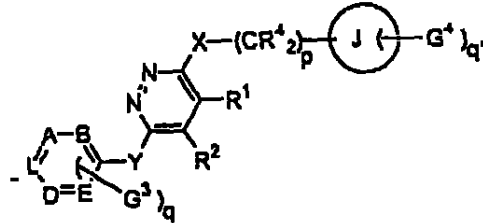
5. Un método para tratar un mamífero que tiene una condición caracterizada por procesos anormales de angiogénesis o hiperpermeabilidad, que comprende administrar dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 que es eficaz para tratar dicha condición.

6. El método de la reivindicación 5, en el cual dicha condición es el crecimiento de un tumor; retinopatía, que incluye retinopatía diabética, oclusión isquémica retinal-venosa, retinopatía de prematuridad, y degeneración macular

511
476

relacionada con la edad; artritis reumatoide; psoriasis; o un desorden de formación de ampollas que está asociado con formación de ampollas subepidérmicas que incluye pemfigoide, eritema multiforme, y dermatitis herpetiformes.

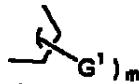
7) Un compuesto que tiene la fórmula estructura generalizada



en la cual

R^1 y R^2 :

- i) representan independientemente H o alquilo inferior;
- ii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



en la cual la adhesión se logra a través e los átomos de carbonos terminales;

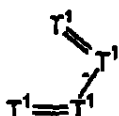
- iii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



512
477

en la cual la adhesión se logra a través de los átomos de carbono terminales; o

iv) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



en la cual uno o dos miembros del anillo T' y N y los otros son CH_2 y la adhesión se logra a través de los átomos terminales; y

donde

m es 0 o un número de 1 – 4; y

G^1 es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halógeno;
- alquilo;
- cicloalquilo;
- alquenilo inferior;
- cicloalquenilo inferior;
- alquilo sustituido con halógeno;
- alquilo sustituido con amino;
- alquilo sustituido con N-alquilamino inferior;

5478

- alquilo disustituido con N,N-alquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilo sustituido con hidroxí;
- alquilo sustituido con ciano;
- alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilo sustituido con fenilalcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con halógeno;
- alquilamino sustituido con amino;
- alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilamino disustituido con N,N-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilamino sustituido con hidroxí;
- alquilamino sustituido con ciano;
- alquilamino sustituido con carboxi;
- alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con fenilalcóxicarbonilo inferior;
- -OR⁶;
- -SR⁶;
- -S(O)R⁶;
- -S(O)₂R⁶;
- alcoxi inferior halogenado;
- alquiltio inferior halogenado;
- alquilsulfonilo inferior halogenado;
- -OCOR⁶;
- -COR⁶;
- -CO₂R⁶;

5/1/21
479

- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;
- $-\text{NO}_2$;
- $-\text{CN}$;
- amidino;
- guanidino;
- sulfo;
- $-\text{B}(\text{OH})^2$;
- arilo opcionalmente substituido;
- heteroarilo opcionalmente substituido;
- heterociclilo saturado opcionalmente substituido;
- heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente substituido;
- $-\text{OCO}_2\text{R}^3$;
- heteroarilalquilo opcionalmente substituido;
- heteroariloxi opcionalmente substituido;
- $-\text{S}(\text{O})_p(\text{heteroarilo opcionalmente substituido})$;
- heteroarilalquilo opcionalmente substituido;
- $-\text{S}(\text{O})_p(\text{heteroarilalquilo opcionalmente substituido})$;
- $-\text{CHO}$;
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$;

R^3 es H o alquilo inferior;

R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en

55
480

- H;
- alquilo;
- arilo opcionalmente sustituido;
- aril alquilo inferior opcionalmente sustituido; y

R^4 es H, halógeno, o alquilo inferior;

p es 0, 1 o 2;

X está seleccionado del grupo que consiste en O, S y NH;

Y está seleccionado del grupo que consiste en

- alquileo inferior, opcionalmente sustituido por OH o OAcilo;
- $-\text{CH}_2-\text{O}-$;
- $-\text{CH}_2-\text{S}-$;
- $-\text{CH}_2-\text{NH}-$;
- $-\text{O}-$;
- $-\text{S}-$;
- $-\text{NH}-$;
- $-(\text{CR}^4)_n\text{S}(\text{O})_p-(\text{heteroarilo de 5 miembros})-(\text{CR}^4)_s-$;
- $-(\text{CR}^4)_n-\text{C}(\text{G}^2)(\text{R}^4)-(\text{CR}^4)_s-$;

donde

n y s son cada uno independientemente 0 o un número entero de 1 –

2; y

G^2 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, -

$\text{CON}(\text{R}^6)_2$, y $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;

- $-\text{O}-\text{CH}_2-$;

5/6
481

- $-S(O)-;$
- $-S(O)_2-;$
- $-SCH_2-;$
- $-S(O)CH_2-;$
- $-S(O)_2CH_2-;$
- $-CH_2S(O)-;$ y
- $-CH_2S(O)_2-;$

A y D representan independientemente N o CH;

B y E representa independientemente N o CH;

L representa N o CH;

con la condición de que

- a) la cantidad total de átomos N en el anillo que contiene A, B, D, E y L es 1, 2, o 3; y
- b) cuando L representa CH, por lo menos uno de A y D es un átomo de N;

q es 1 ó 2;

G^3 está seleccionado del grupo que consiste en

- $-NR^3COR^6;$
- alquilo carboxi sustituido;
- alquilo alcóxicarbonil inferior sustituido;
- $-OR^6;$
- $-SR^6;$
- $-S(O)R^6;$
- $-S(O)_2R^6;$

57
482

- $-\text{OCOR}^6$;
- $-\text{COR}^6$;
- $-\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;
- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NO}_2$;
- $-\text{CN}$;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heterociclilo saturado opcionalmente sustituido;
- heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-\text{S}(\text{O})_p(\text{heteroarilo opcionalmente sustituido})$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-\text{S}(\text{O})_p(\text{heteriarilalquilo opcionalmente sustituido})$;
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$;

J es un anillo seleccionado del grupo que consiste en

- arilo
- piridilo; y
- cicloalquilo;

28
483

q' representa el número de sustituyentes G^4 en el anillo J y es 0, 1, 2, 3, 4, o 5 y las porciones G^4 están seleccionadas del grupo que consiste en

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halógeno;
- alquilo;
- cicloalquilo;
- alquenilo inferior;
- cicloalquenilo inferior;
- alquilo sustituido con halógeno;
- alquilo sustituido con amino;
- alquilo sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilo disustituido con N,N-alquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilo sustituido con hidroxí;
- alquilo sustituido con ciano;
- alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilo sustituido con fenilalcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con halógeno;
- alquilamino sustituido con amino;
- alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilamino disustituido con N,N-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilamino sustituido con hidroxí;
- alquilamino sustituido con ciano;
- alquilamino sustituido con carboxi;

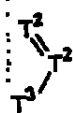
~~519~~
484

- alquilamino substituido con alcoxycarbonilo inferior;
- alquilamino substituido con fenilalcoxycarbonilo inferior;
- $-OR^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- alcoxi inferior halogenado;
- alquiltio inferior halogenado;
- alquilsulfonilo inferior halogenado;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-CH_2OR^3$;
- $-NO_2$;
- $-CN$;
- amidino;
- guanidino;
- sulfo;
- $-B(OH)_2$;
- arilo opcionalmente substituido;
- heteroarilo opcionalmente substituido;
- heterociclilo saturado opcionalmente substituido;
- heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente substituido;
- $-OCO_2R^3$;
- heteroarilalquilo opcionalmente substituido;

520
485

- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p(\text{heteroarilo opcionalmente sustituido})$;
- heteroarilalquiloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p(\text{heteroarilalquilo opcionalmente sustituido})$;
- $-\text{CHO}$;
- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
- puentes formadores de anillos fusionados unidos y conectando posiciones adyacentes el anillo J, donde dichos puentes tienen las estructuras

a)



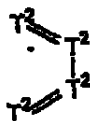
en la cual

cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ;

T^3 representa S, O, CR^4G^4 , $\text{C}(\text{R}^4)_2$, o NR^3 ; y

la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^2 y T^3 ;

b)



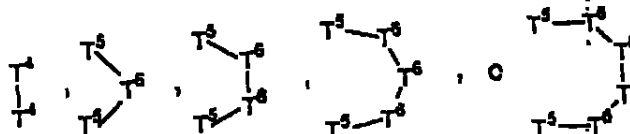
en la cual

486

cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ,
con la condición de que un máximo de dos átomos T^2 de
puente pueden ser N; y

la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos
terminales T^2 ; y

c)



donde

cada T^4 , T^5 y T^6 representan independientemente O, S,
 CR^4G^4 , $C(R^4)_2$ o NR^3 , y

la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos
terminales T^4 o T^5 ;

con las condiciones de que:

- i) cuando un T^4 es O, S, o NR^3 , el otro T^4 es CR_4G^4 o $C(R^4)_2$;
- ii) un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 pueden
contener un máximo de dos heteroátomos O, S, o N; y
- iii) en un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 ,
cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos de O, o dos grupos T^6
son átomos de O, dichos átomos de O están separados mediante
por lo menos un átomos de carbono;

y con las condiciones adicionales de que:

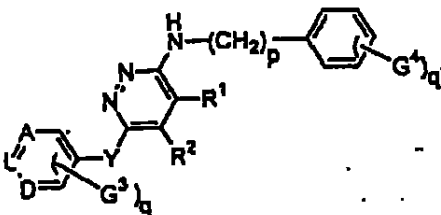
522
487

- en G^1 , G^2 , G^3 , y G^4 , cuando dos grupos R^6 son cada uno alquilo y están situados en el mismo átomo de N, los mismos pueden estar ligados por un enlace, un O, un S, o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5 – 7 átomos en el anillo; y

- cuando un anillo arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente substituido este anillo puede ser portador de hasta 5 substituyentes los cuales están independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, amino mono substituido con alquilo inferior, amino di-substituido con alquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxi, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, alcanoiloxi inferior, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, nitro, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, y ciano;

o una sal o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada



485
488

en la cual

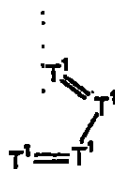
R^1 y R^2 :

- i) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



en la cual la adhesión se logra a través de los átomos de carbonos terminales; o

- ii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



en la cual uno o dos miembros del anillo T^1 y N y los otros son CH , y la adhesión se logra a través de los átomos terminales; y donde

m es 0 o un número entero de 1 – 2; y

G^1 es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halógeno;
- alquilamino substituido con amino;

21x
489

- alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilamino disustituido con N,N-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilamino sustituido con hidroxí;
- alquilamino sustituido con carboxí;
- alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- $-OR^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- alcóxi inferior halogenado;
- alquiltio inferior halogenado;
- alquilsulfonilo inferior halogenado;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-NO_2$;
- $-CN$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);

R^3 es H o alquilo inferior;

525
490

R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- H;
- alquilo inferior;
- arilo opcionalmente sustituido;
- aril alquilo inferior opcionalmente sustituido; y

p es 0 ó 1;

Y está seleccionado del grupo que consiste en

- alquilenos inferior, opcionalmente sustituido por OH o OAcilo;
- $-\text{CH}_2-\text{O}-$;
- $-\text{CH}_2-\text{S}-$;
- $-\text{CH}_2-\text{NH}-$;
- $-\text{O}-$;
- $-\text{S}-$;
- $-\text{NH}-$;
- $-(\text{CR}_2)_n\text{S}(\text{O})_p-(\text{heteroarilo de 5 miembros})-(\text{CR}_2)_s-$;
- $-(\text{CR}_2)_n-\text{C}(\text{G}^2)(\text{H})-(\text{CH}_2)_s-$;

donde

n y s son cada uno independientemente 0 o 1; y

G^2 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, y

- $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{O}-\text{CH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})-$;
- $-\text{S}(\text{O})_2-$;
- $-\text{SCH}_2-$;

496
491

- $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$;
- $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$; y
- $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$;

A y D representan independientemente N o CH;

L representa N o CH;

con las condiciones de que

- la cantidad total de átomos N en el anillo que contiene A, D y L es 1, 2; y
- cuando L representa CH, por lo menos de uno A y D es un átomo de N;

q es 1 ó 2;

G^3 está seleccionado del grupo que consiste en

- $-\text{NR}^3\text{COR}^6$;
- $-\text{OR}^6$;
- $-\text{SR}^6$;
- $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$;
- $-\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{CN}$;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;

522
492

- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteriarilalquilo opcionalmente sustituido);

⋮

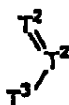
q' representa la cantidad de sustituyentes G^4 en el anillo fenilo y es 0, 1, 2 o 3; y las porciones G^4 están seleccionadas del grupo que consiste en

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halógeno;
- alquilo;
- alquilo sustituido con halógeno;
- alquilo sustituido con hidroxilo;
- alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilo sustituido con fenilalcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con amino;
- alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N,N-dialquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N-alcánóilamino inferior;
- alquilamino sustituido con hidroxilo;
- alquilamino sustituido con ciano;
- alquilamino sustituido con carboxi;
- alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con fenilalcóxicarbonilo inferior;
- $-OR^6$;

522
493

- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- alcoxi inferior halogenado;
- alquiltio inferior halogenado;
- alquilsulfonilo inferior halogenado;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-CH_2OR^3$;
- $-NO_2$;
- $-CN$;
- heteroarilalquilo opcionalmente substituido;
- heteroariloxi opcionalmente substituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente substituido);
- heteroarilalquilo opcionalmente substituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente substituido);
- puentes formadores de anillos fusionados unidos y conectando posiciones adyacentes del anillo fenilo, donde dichos puentes tienen las estructuras

a)



529
494

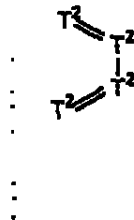
en la cual

cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ;

T^3 representa S, O, CHG^4 , $C(H)_2$, o NR^3 ; y

la adhesión al anillo fenilo se logra a través de los átomos terminales T^2 y T^3 ;

b)



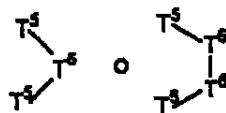
en la cual

cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ;

con la condición de que un máximo de dos átomos T^2 del puente pueden ser N; y

la adhesión al anillo fenilo se logra a través de los átomos terminales T^2 ; y

c)



donde

cada T^5 y T^6 representan independientemente O, S, CHG^4 , $C(H)_2$ o NR^3 , y

la adhesión al anillo fenilo se logra a través de los átomos terminales T^5 ;

530
495

con las condiciones de que:

- i) un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 pueden contener un máximo de dos heteroátomos O, S, o N; y
- ii) en un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 , cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos de O, o dos grupos T^6 son átomos de O, dichos átomos de O están separados mediante por lo menos un átomo de carbono;

y con las condiciones adicionales de que:

- en G^1 , G^2 , G^3 , y G^4 , cuando dos grupos R^6 son cada uno alquilo y están situados en un mismo átomo de N, los mismos pueden estar ligados por un enlace, un O, un S, o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5 – 7 átomos del anillo; y
- cuando un anillo arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente substituido este anillo puede ser portador de hasta 2 substituyentes los cuales están independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, amino mono substituido con alquilo inferior, amino di-substituido con alquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, alcanoiloxi inferior, $-CO_2R^3$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCO(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, nitro y ciano;

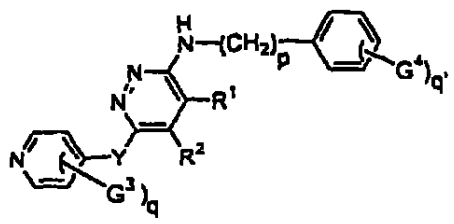
o una sal o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

9.

Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada



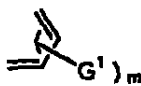
53X
496



en la cual

R¹ y R²:

- i) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



donde la adhesión se logra a través de los átomos de carbonos terminales, y cualquier grupo G¹ está situado en un átomo no terminal del puente; o

- ii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



donde uno de los miembros T¹ es N y los otros son CH, y la adhesión se logra a través de los átomos terminales; y

donde

m es 0 o un número entero de 1 – 2; y

4352
497

G^1 es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halógeno;
- OR^6 donde R^6 representa alquilo inferior;
- $-NO_2$;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R^3 es H o alquilo inferior;

R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- H;
- alquilo inferior;
- arilo opcionalmente sustituido;
- aril alquilo inferior opcionalmente sustituido; y

p es 0 o 1;

Y está seleccionado del grupo que consiste en

- alquilenio inferior, opcionalmente sustituido con OH;
- $-CH_2-O$;
- $-S$;
- $-NH$;
- $-S(O)_p$ -(heteroarilo de 5 miembros)-;
- $-C(CN)(H)$ -;

498

- $-O-CH_2-$;
- $-S(O)-$; y
- $-S(O)_2-$;

q es 1;

G^3 está seleccionado del grupo que consiste en

- $-NR^3COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-S(O)_2N(R^6)_2$;

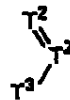
q' representa la cantidad de sustituyentes G^4 en el anillo fenilo y es 0, 1, 2 o 3; y las porciones G^4 están seleccionadas del grupo que consiste en

- $-N(R^6)_2$;
- halógeno;
- alquilo inferior;
- alquilo inferior sustituido con halógeno;
- $-OR^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- alcoxi inferior halogenado;
- alquiltio inferior halogenado;
- alquilsulfonilo inferior halogenado;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;

52/499

- $-\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;
- $-\text{NO}_2$;
- $-\text{CN}$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-\text{S}(\text{O})_p(\text{heteroarilo opcionalmente sustituido})$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-\text{S}(\text{O})_p(\text{heteroarilalquilo opcionalmente sustituido})$;
- puentes formadores de anillos fusionados unidos y conectando posiciones adyacentes del anillo fenilo, donde dichos puentes tienen las estructuras

a)



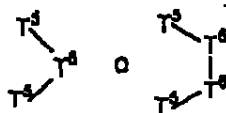
en la cual

cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ;

T^3 representa S, O, CHG^4 , CH_2 , o NR^3 ; y

la adhesión al anillo fenilo se logra a través de los átomos terminales T^2 y T^3 ;

b)



535
500

en las cuales

cada T^5 y T^6 representan independientemente O, S, CHG^4 , CH_2 o NR^3 , y

la adhesión al anillo fenilo se logra a través de los átomos terminales T^5 ;

con las condiciones de que:

- i) un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 pueden contener un máximo de dos heteroátomos O, S, o N; y
- ii) en un puente que comprende los átomos de T^5 y T^6 , cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos de O, o dos grupos de T^6 son átomos de O, dichos átomos de O están separados mediante por lo menos un átomo de carbono;

y con las condiciones adicionales de que:

- en G^1 , G^2 , G^3 , y G^4 cuando dos grupos R^6 son cada uno alquilo y están situados en el mismo átomo de N, pueden estar ligados por un enlace, un O, un S, o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5-6 átomos en el anillo; y
- cuando un anillo arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido este anillo puede ser portador de hasta dos sustituyentes los cuales están independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, amino mono-sustituido con alquilo inferior, amino di-sustituido con alquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior haloenado, hidroxil, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, $-CO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, nitro, y ciano;

536
501

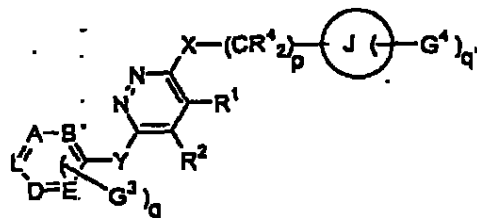
o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 7 y un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un método para tratar un mamífero que tiene una condición caracterizada por procesos anormales de angiogénesis o hiperpermeabilidad, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la reivindicación 7 el cual es eficaz para tratar dicha condición.

12. El método de la reivindicación 11, donde dicha condición es el desarrollo de un tumor; retinopatía, que incluye retinopatía diabética, oclusión isquémica retinal-venosa, retinopatía de prematuridad, y degeneración macular relacionada con la edad; artritis reumatoide; psoriasis; o un desorden de ampollas que están asociadas con formación sub-epidérmica de ampollas que incluyen penfigoide con ampollas, eritema multiforme, y dermatitis herpetiformis.

13. Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada



en la cual

R^1 y R^2 :

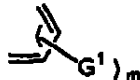
- i) representan independientemente H. o alquilo inferior;
- ii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



527 502

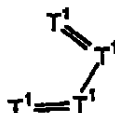
en la cual la adhesión se logra a través de átomos de carbono terminales;

iii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



donde la adhesión se logra a través de los átomos de carbono terminales; o

iv) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



en la cual uno o dos miembros de anillo T^1 son N y los otros son CH, y la adhesión se logra a través de los átomos terminales; y

donde

m es 0 o un número entero de 1-4; y

G^1 es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- $-\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{COR}^6$;
- halógeno;
- alquilo;
- cicloalquilo;

28
503

- alqueno inferior;
- cicloalqueno inferior;
- alquilo sustituido con halógeno;
- alquilo sustituido con amino;
- alquilo sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilo sustituido con hidroxí;
- alquilo sustituido con ciano;
- alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilo sustituido con fenil alcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con halógeno;
- alquilamino sustituido con amino;
- alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilamino di-sustituido con N,N-di-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilamino sustituido con hidroxí;
- alquilamino sustituido con ciano;
- alquilamino sustituido con carboxi;
- alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con fenil alcóxicarbonilo inferior;
- $-OC^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- alcoxi inferior halogenado;

539
504

- alquiltio inferior halogenado;
- alquilsulfonilo inferior halogenado;
- $-\text{OCOR}^6$;
- $-\text{COR}^6$;
- $-\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;
- NO_2 ;
- $-\text{CN}$;
- amidino;
- guanidino;
- sulfo;
- $-\text{B}(\text{OH})_2$;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heterociclilo saturado opcionalmente sustituido;
- heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- $-\text{OCO}_2\text{R}^3$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-\text{S}(\text{O})_p(\text{heteroarilo opcionalmente sustituido})$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-\text{S}(\text{O})_p(\text{heteroarilalquilo opcionalmente sustituido})$;
- $-\text{CHO}$;
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;

510
505

- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$;

R^3 es H o alquilo inferior;

R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- H;
- alquilo;
- arilo opcionalmente sustituido;
- arilalquilo inferior opcionalmente sustituido; y

R^4 es H, halógeno, o alquilo inferior;

p es 0, 1, ó 2;

X está seleccionado del grupo que consiste en O, S, y NH;

Y está seleccionado del grupo que consiste en

- alquileno inferior, opcionalmente sustituido con OH o OAcilo;
- $-\text{CH}_2-\text{O}-$;
- $-\text{CH}_2-\text{S}-$;
- $-\text{CH}_2-\text{NH}-$;
- $-\text{O}-$;
- $-\text{S}-$;
- $-\text{NH}-$;
- $-(\text{CR}^4_2)_n-\text{S}(\text{O})_p-(\text{heteroarilo de 5 miembros})-(\text{CR}^4_2)_s$;
- $-(\text{CR}^4_2)_n\text{C}(\text{G}^2)(\text{R}^4)-(\text{CR}^4_2)_s$;

donde

SA
506

n y s son cada uno independientemente 0 o un número entero de 1 - 2; y

G^2 está seleccionado del grupo que consiste en $-CN$, $-CO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, y $-CH_2N(R^6)_2$;

- $-O-CH_2-$;
- $-S(O)-$;
- $-S(O)_2-$;
- $-SCH_2-$;
- $-S(O)CH_2-$;
- $-S(O)_2CH_2-$;
- $-CH_2S(O)-$; y
- $-CH_2S(O)_2-$

A y D representan independientemente N o CH;

B y E representan independientemente N o CH;

L representa N o CH;

con las condiciones de que

- a) la cantidad total de átomos N en el anillo que contienen A, B, D, E, y L es 1, 2, ó 3; y
- b) cuando L representa CH, por lo menos uno de A y D es un átomo de N;

q es 0, 1, ó 2;

G^3 está seleccionado del grupo que consiste en

- alquilo inferior;
- $-NR^3COR^6$;

507
512

- alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- $-OR^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- CH_2OR^3 ;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-S(O)_2N(R^6)_2$;
- $-NO_2$;
- $-CN$;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heterociclilo saturado opcionalmente sustituido;
- heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p(\text{heteroarilo opcionalmente sustituido})$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p(\text{heteroarilalquilo opcionalmente sustituido})$;
- $-OCON(R^6)_2$;
- $-NR^3CO_2R^6$;
- $-NR^3CON(R^6)_2$;

508
458

J es un anillo seleccionado del grupo que consiste en

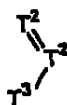
- arilo;
- piridilo; y
- cicloalquilo;

q' representa el número de sustituyentes G^4 en el anillo J y es 1, 2, 3, 4 ó 5, y

las porciones G^4 están seleccionadas del grupo que consiste en

- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido)
- $-CHO$;
- $-OCON(R^6)_2$;
- $-NR^3CO_2R^6$;
- fuentes formadoras de anillo fusionados unidos y conectados en posiciones adyacentes del anillo J, teniendo dichos puentes las estructuras:

a)



569
~~569~~

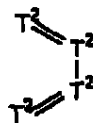
en la cual

cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ;

T^3 representa S, O, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$, o NR^3 ; y

la adhesión al anillo J se logra con los átomos terminales T^2 y T^3 ;

b)



en la cual cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ;

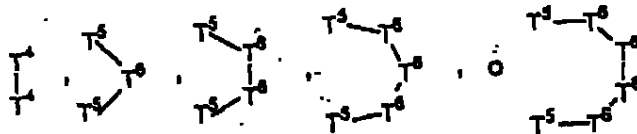
con la condición de que un máximo de dos átomos T^2 del puente

pueden ser N; y

la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^2 ;

y

c)



en las cuales

cada T^4 , T^5 , y T^6 representa independientemente O, S, CR^4G^4 ,

$C(R^4)_2$, o NR^3 ; y

la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^4

o T^5 ;

con las condiciones de que:

5/5 510

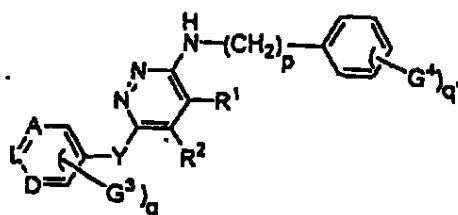
- i) cuando un T^4 es O, S, o NR^3 , el otro T^4 es CR^4G^4 o $C(R^4)_2$;
- ii) un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 puede contener un máximo de dos heteroátomos O, S, o N; y
- iii) en un puente que comprende átomos T^5 y T^6 cuando un T^5 es O, el otro T^5 es CR^4G^4 , $C(R^4)_2$ o NR^3 ;
- iv) en un puente que comprende átomos T^5 y T^6 cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos de O, o dos grupos T^6 son átomos de O, dichos átomos de O están separados mediante por lo menos un átomo de carbono;

y con las condiciones adicionales de que:

- en G^1 , G^2 , G^3 , y G^4 , cuando dos grupos R^6 son cada uno alquilo y están situados en el mismo átomo de N pueden estar ligados mediante un enlace, O, un S, o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5 - 7 átomos en el anillo; y
- cuando un anillo arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido, este anillo puede ser portador de hasta 5 sustituyentes los cuales están independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, amino mono-sustituido con alquilo inferior, amino di-sustituido con alquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, alcanoiloxi inferior, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCO N(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, nitro, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, y ciano;
- o una sal o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

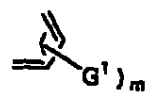
14. Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada

546¹²
511



en la cual
R¹ y R²:

i) forman conjuntamente un puente que tiene la estructura



donde la adhesión se logra a través de los átomos de carbono
terminales; o

ii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



en la cual uno de los miembros de anillo T¹ es N y los otros son CH,
y la adhesión se logra a través de los átomos terminales; y

donde

m es 0 o un número entero de 1 - 2; y

5/2/12

G^1 es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halógeno;
- alquilo;
- alquilamino sustituido con amino;
- alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilamino sustituido con hidroxilo;
- alquilamino sustituido con carboxilo;
- alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- $-OR^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- alcoxi inferior halogenado;
- alquiltio inferior halogenado;
- alquilsulfonilo inferior halogenado;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-NO_2$;
- $-CN$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

548
513

- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);

R^3 es H ó alquilo inferior;

R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- H;
- alquilo inferior;
- arilo opcionalmente sustituido;
- arilalquilo inferior opcionalmente sustituido; y

p es 0 ó 1;

Y está seleccionado del grupo que consiste en

- alquileno inferior, opcionalmente sustituido con OH o OAcilo;
- $-CH_2-O-$;
- $-CH_2-S-$;
- $-CH_2-NH-$;
- $-O-$;
- $-S-$;
- $-NH-$;
- $-(CH_2)_n-S(O)_p$ -(heteroarilo de 5 miembros)- $(CH_2)_s-$;
- $-(CH_2)_n-C(G^2)(H)-(CH_2)_s-$;

donde

n y s son cada uno independientemente 0 ó 1; y

5/9
514

G^2 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CN}$,
 $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, y $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;

- $-\text{O}-\text{CH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})-$;
- $-\text{S}(\text{O})_2-$;
- $-\text{SCH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$;
- $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$; y
- $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$

A y D representan independientemente N o CH;

L representa N o CH;

con las condiciones de que

- a) la cantidad total de átomos N del anillo que contienen A, D, y L es 1 ó 2; y
- b) cuando L representa CH, por lo menos uno de A y D es un átomo de N;

q es 0, 1 ó 2;

G^3 está seleccionado del grupo que consiste en

- alquilo inferior;
- $-\text{NR}^3\text{COR}^6$;
- $-\text{OR}^6$;
- $-\text{SR}^6$;

550-515

- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-S(O)_2N(R^6)_2$;
- $-CN$;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p(\text{heteroarilo opcionalmente sustituido})$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p(\text{heteroarilalquilo opcionalmente sustituido})$;

q' representa la cantidad de sustituyentes G^4 en el anillo fenilo, y es 1, 2 ó 3;

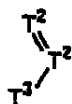
y :

las porciones G^4 están seleccionadas del grupo que consiste en

- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p(\text{heteroarilo opcionalmente sustituido})$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p(\text{heteroarilalquilo opcionalmente sustituido})$;
- puentes formadores de anillo fusionados unidos y conectando posiciones adyacentes del anillo fenilo, teniendo dichos puentes la estructura:

a)

SST 516



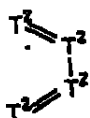
en la cual

cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ;

T^3 representa S, O, CHG^4 , $C(H)_2$, o NR^3 ; y

la adhesión al anillo fenilo se logra a través de los átomos terminales T^2 y T^3 ;

b)



en la cual

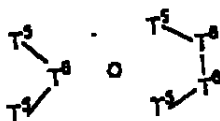
cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ;

con la condición de que un máximo de dos átomos de puente

T^2 pueden ser N; y

la adhesión al anillo fenilo se logra a través de los átomos terminales T^2 , y

c)



552
517

donde

cada T^5 , y T^6 representa independientemente O, S, CHG^4 , CH_2 , o NR^3 ; y

la adhesión al anillofenilo se logra a través de los átomos terminales T^5 ;

con las condiciones de que:

- i) un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 puede contener un máximo de dos heteroátomos O, S, o N, y
- ii) un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 cuando un T^5 es O, el otro T^5 es S, CHG^4 , CH_2 o NR^3 ;
- iii) en un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos de O, o dos grupos de T^6 son átomos de O, dichos átomos de O están separados mediante por lo menos un átomo de carbono;

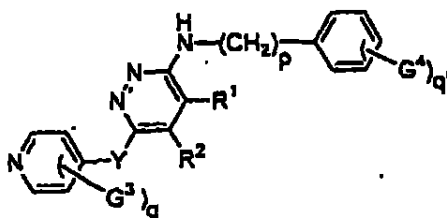
y con las condiciones adicionales de que:

- en G^1 , G^2 , G^3 , y G^4 , cuando dos grupos R^6 son cada uno alquilo y están situados en el mismo átomo de N pueden estar ligados mediante un enlace, un O, un S, o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5 - 7 átomos en el anillo; y
- cuando un anillo arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido, este anillo puede ser portador de hasta 2 sustituyentes los cuales están independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, amino mono-sustituido con alquilo inferior, amino di-sustituido con alquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior

553
518

halogenado, alcoilo inferior, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$,
 $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{OCO N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$, nitro, y ciano;
 o una sal o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

15) Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada



en la cual

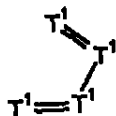
R^1 y R^2 :

i) forman conjuntamente un puente que tiene la estructura



en la cual a adhesión se logra a través de átomos de carbono
 terminales; y cualquier grupo G^1 está situado en un átomo no terminal del puente;
 o

ii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



55514

en la cual no de los miembros de anillo T¹ es N y los otros CH, y la adhesión se logra a través de átomos terminales; y

donde

m es 0 o un número entero de 1 - 2; y

G¹ es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- -N(R⁶)₂;
- -NR³COR⁶;
- halógeno;
- -OR⁶ donde R⁶ representa alquilo inferior;
- -NO₂;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R³ es H o alquilo inferior;

R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- H;
- alquilo inferior;
- arilo opcionalmente sustituido;
- arilalquilo inferior opcionalmente sustituido; y

p es 0, ó 1;

Y está seleccionado del grupo que consiste en

- alquilenos inferiores, opcionalmente sustituido con OH;
- -CH₂-O-;

55520

- -S-;
- -NH-;
- -S-(O)_p-(5-heteroarilo de 5 miembros)-;
- -C(CN)(H)-;
- -O-CH₂-;
- -S(O)-; y
- -S(O)₂-;

p es 0 ó 1;

G³ está seleccionado del grupo que consiste en

- alquilo inferior;
- -NR³COR⁶;
- -CO₂R⁶;
- -CON(R⁶)₂;
- -S(O)₂N(R⁶)₂;

q' representa la cantidad de sustituyentes G⁴ en el anillo fenilo, y es 1, 2 ó 3;

y

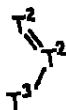
las porciones G⁴ están seleccionadas del grupo que consiste en

- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- -S(O)_p(heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- -S(O)_p(heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);

556
521

- puentes formadores de anillo fusionados unidos y conectando posiciones adyacentes del anillo fenilo, teniendo dichos puentes las estructuras:

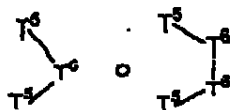
a)



en la cual

cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ; T^3 representa S, O, CHG^4 , CH_2 , o NR^3 ; yla adhesión al anillo fenilo se logra a través de los átomos terminales T^2 y T^3 ;

b)

en la cual cada T^5 y T^6 representan independientemente O, S, CHG^4 , CH_2 , o NR^3 ;

y

la adhesión al anillo fenilo se logra a través de los átomos terminales T^5 ;

con las condiciones que:

- un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 puede contener un máximo de dos heteroátomos O, S, o N; y

55A
522

ii) en un puente que comprende átomos T^5 y T^6 cuando un T^5 es O, el otro T^5 es S, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$ o NR^3 ;

iii) en un puente que comprende átomos T^5 y T^6 , cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos de O, o dos grupos de T^5 son átomos de O, dichos átomos de O están separados mediante por lo menos un átomo de carbono;

y con las condiciones adicionales de que:

- en G^1 , G^2 , G^3 , y G^4 , cuando dos grupos R^6 son cada uno alquilo y están situados en el mismo átomo de N pueden estar ligados por un enlace, un O, un S, o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5 - 6 átomos en el anillo; y

- cuando un anillo arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido, este anillo puede ser portador de hasta 2 sustituyentes los cuales están independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, amino mono-sustituido con alquilo inferior, amino di-sustituido con alquilo inferior, alcanilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, $-CO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, nitro, y ciano;

o una sal o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 13 y un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Un método para tratar un mamífero que tiene una condición que se caracteriza por procesos anormales de angiogénesis o hipermeabilidad, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la reivindicación 13 el cual es eficaz para tratar dicha condición.

5528
523

18. El método de la reivindicación 17, en el cual dicha condición es el desarrollo de tumores; retinopatía, que incluye retinopatía diabética, oclusión isquémica retinal-venosa, retinopatía de prematuridad, y degeneración macular relacionada con la edad; artritis reumatoide; psoriasis; o un desorden de ampollas asociado con formación de ampollas sub-epidérmico, que incluye penfigoide con ampollas, eritema multiforme, y dermatitis herpetiformis.

19. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

- a) metilamida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-metil]piridin-2-il carboxílico;
- b) amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-metil]piridin-2-il carboxílico;
- c) 1-(4-clorofenilamino)-4-(3-piridilmetoxi)ftalazina;
- d) metilamida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-iloximetil]piridin-2-il carboxílico;
- e) amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-iloximetil]piridin-2-il carboxílico;
- f) metilamida de ácido 4-[4-(3-bromofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]piridin-2-il carboxílico;
- g) amida de ácido 4-[4-(3-bromofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]piridin-2-il carboxílico;
- h) 1-(4-clorofenilamino)-4-[(2-fenil-4-piridil)metil]ftalazina;
- i) 1-[4-(4-piridiloxi)fenilamino]-4-(4-piridilmetil)ftalazina;
- j) 1-(indan-5-ilamino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina;
- k) diclorhidrato de metilamida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]piridin-2-il carboxílico;
- l) dimetansulfonato de metilamida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]piridin-2-il carboxílico;

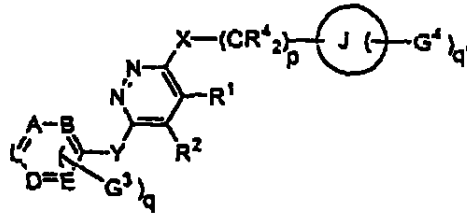
559
524

- m) diclorhidrato de amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]piridin-2-il carboxílico;
- n) dimetansulfonato de amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]piridin-2-il carboxílico;
- o) diclorhidrato de amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-iloximetil]piridin-2-il carboxílico;
- p) dimetansulfonato de amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-iloximetil]piridin-2-il carboxílico;
- q) 1-(4-clorofenilamino)-4-[5-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazolil-3-iltio]ftalazina;
- r) 1-(4-isopropilfenilamino)-4-[5-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazolil-3-iltio]ftalazina;
- s) 1-(4-clorofenilamino)-4-(4-piridilsulfonil)ftalazina;
- t) 1-(4-clorofenilamino)-4-(4-piridilsulfinil)ftalazina;
- u) 1-(4-clorofenilamino)-4-(4-piridilmetoxi)piridazina;
- v) 1-(indan-5-ilamino)-4-(4-piridilcianometil)ftalazina;
- w) 1-(benzotiazol-6-ilamino)-4-(4-piridilcianometil)ftalazina.

p.:BAYER CORPORATION

560
525RESUMEN

Piridazina sustituidas y fusionadas que tienen actividad inhibidora de angiogénesis y la fórmula estructural generalizada



en la cual el anillo que contiene A, B, E, y L es un heterociclo que contiene nitrógeno; los grupos X e Y pueden ser cualquiera de una variedad de unidades de enlace definidas; R^1 y R^2 pueden ser sustituyentes independientes definidos o conjuntamente pueden ser un puente que define un anillo; el anillo J puede ser un grupo arilo, piridilo o cicloalquilo; y los grupos G pueden ser cualquiera de una variedad de sustituyentes definidos. También se describen composiciones farmacéuticas que contienen estos materiales, y los métodos para tratar un mamífero que tiene una condición que se caracteriza por procesos anormales de angiogénesis o hiperpermeabilidad usando estos materiales.

561
526

SUPERINTENDENCIA DE REGISTRO Y CONSERVACION
Radicacion : 00059237 00000003
Fecha (AMD): 2003-11-07 17:38:45 Folios: 154
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
NIT : 8001

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 78,146
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15534392	27/10/2003	38,496,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	82,000.00
	TOTAL :	\$ 82,000.00

SON: OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEBIENTE No. _____

@slo 09597-801-015-5

Fused Ring and Bridged Fused Ring Nomenclature
(IUPAC Recommendations 1998)

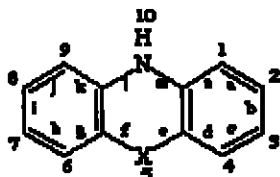
Appendix 2

Continued from Appendix 1

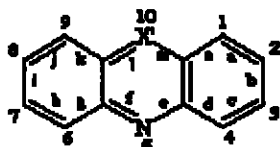
Appendix 2 Heterocyclic parent components in order of decreasing seniority.

Note a

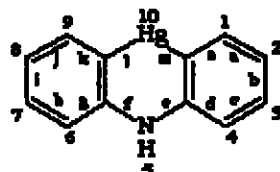
- 1 Phenoxazine (X = O) (10H-form shown)
 2 Phenothiazine (X = S)
 3 Phenoselenazine (X = Se)
 4 Phenotellurazine (X = Te)



- 5 Phenophosphazinine (X' = P) Note b



- 6 Phenarsazinine (X' = As) Note c



- 7 Phenomercurazine (5H form shown) Note d

- 8 Phenazine (X' = N)

See 5 and 6

- 9 1,7-Phenanthroline

- 10 1,8-Phenanthroline

- 11 1,9-Phenanthroline

- 12 1,10-Phenanthroline

- 13 2,7-Phenanthroline

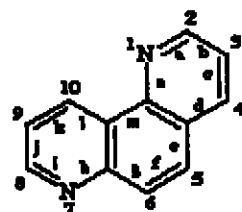
- 14 2,8-Phenanthroline

- 15 2,9-Phenanthroline

- 16 3,7-Phenanthroline

- 17 3,8-Phenanthroline

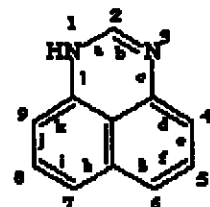
- 18 4,7-Phenanthroline



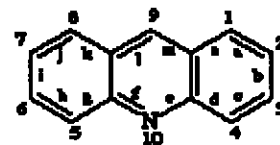
1,7-isomer shown

Note. One nitrogen atom
in each of the two
terminal rings,
see FR-2.2.4

- 19 Perimidine (1H-form shown)

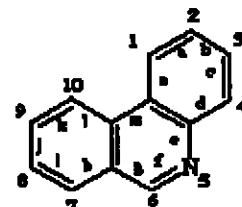


- 20 Acridine



Note c

- 21 Phenanthridine
Note f

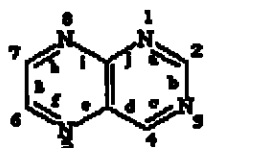


- 22 Carbazole (9H-form shown)

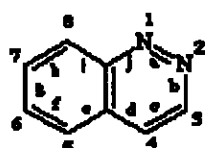
Note e

563518

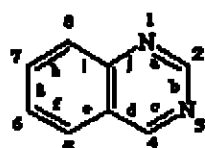
23 Pteridine



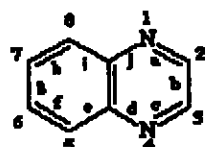
24 Cinnoline



25 Quinazoline



26 Quinoxaline



27 1,5-Naphthyridine

1,5-isomer shown

28 1,6-Naphthyridine

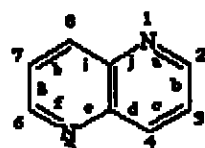
Note. One nitrogen

29 1,7-Naphthyridine

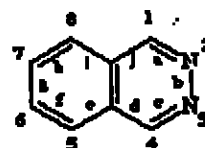
atom in each ring.

30 1,8-Naphthyridine

see FR-2.2.4



31 Phthalazine



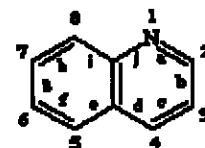
32 2,6-Naphthyridine

see 27-30

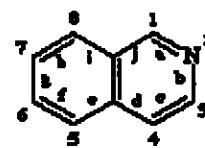
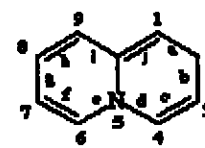
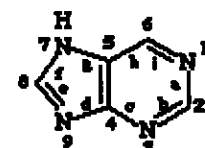
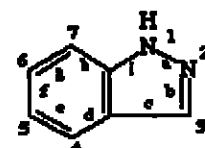
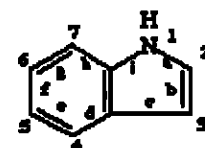
33 2,7-Naphthyridine

see 27-30

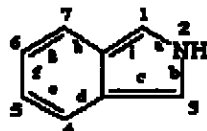
34 Quinoline

Note g

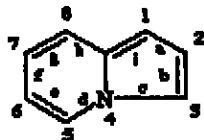
35 Isoquinoline

Note g36 Quinolizine
(2H-form shown)Note g37 Purine
(7H-form shown)Note e38 Indazole
(1H-form shown)39 Indole
(1H-form shown)

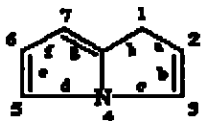
- 40 Isoindole
(2*H*-form shown)



- 41 Indolizine



- 42 Pyrrolizine
(1*H*-form shown)



- 43 Seven-membered heterocyclic ring or larger with at least one nitrogen atom, *e.g.* azepine.
44 Six-membered heterocyclic ring with at least three heteroatoms including at least one nitrogen atom, *e.g.* 1,3,5-oxadiazine.
45 Six-membered heterocyclic ring with one nitrogen atom and a different heteroatom, *e.g.* 1,2-thiazine.

- 46 Pyridazine



- 47 Pyrimidine



- 48 Pyrazine

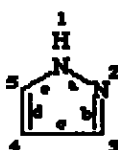


- 49 Pyridine

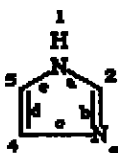


- 50 Five-membered heterocyclic ring with at least three heteroatoms, including at least one nitrogen atom, *e.g.* 1,2,5-oxadiazole (formerly called furazan).
51 Five-membered heterocyclic ring with one nitrogen atom and a different heteroatom *e.g.* 1,2-oxazole. Note h

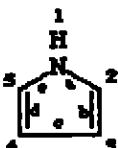
- 52 Pyrazole
(1*H*-form shown)



- 53 Imidazole
(1*H*-form shown)



- 54 Pyrrole
(1*H*-form shown)



- 55 Three- or four-membered heterocyclic ring with at least one nitrogen atom *e.g.* azirene.
56 Heterocyclic ring with halogen but no nitrogen atom *e.g.* 1,2-iodoxole

- 57 Phenoxathiine (X = S)
58 Phenoxaselenine (X = Se)
59 Phenoxatellurine (X = Te)
60 Phenoverphosphinine (X = PH)

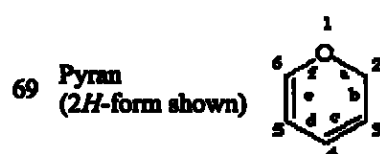
Note i

564
529

- 61 Phenoxarsinine (X = AsH) Note j
- 62 Phenoxastibinine (X = SbH) Note k
- 63 Oxanthrene (X = O) Note l
- 64 Xanthene (9H-form shown) Note e
- 65 Chromene (2H-form shown) Note m
- 66 Isochromene (1H-form shown) Note n

Note o

- 67 Seven-membered heterocyclic ring or larger with at least one oxygen atom (no nitrogen atom; see 43) e.g. oxepine.
- 68 Six-membered heterocyclic ring with two or more heteroatoms at least one of which is oxygen (no nitrogen atom; see 44, 45) e.g. 1,4-dioxine



- 70 Five-membered heterocyclic ring with two or more heteroatoms at least one of which is oxygen (no nitrogen atom; see 50-51) e.g. 1,3-dioxole.



- 72 Three or four-membered heterocyclic ring with at least one oxygen atom (no nitrogen atom; see 55) e.g. oxirene.

- 73 Phenotharsinine see 57-63, X = AsH, S instead of O Note p

- 74 Thianthrene see 57-63, X = S, S instead of O

- 75 Thioxanthene see 64, S instead of O Note e

- 76 Thiochromene see 65, S instead of O Note m

- 77 Isothiochromene see 66, S instead of O Note n

- 78 Heteromonocyclic ring with at least one sulfur atom (no nitrogen or oxygen atoms). The trivial names thiophene (see 71, S instead of O) and thiopyran (see 69, S instead of O) are retained.

- 79 Selenanthrene see 57-63, X = Se, Se instead of O

- 80 Selenoxanthene see 64, Se instead of O Note e

- 81 Selenochromene see 65, Se instead of O Note m

- 82 Isoselenochromene see 66, Se instead of O Note n

- 83 Heteromonocyclic ring with at least one selenium atom (no N, O or S atoms) The trivial name selenophene (see 71, Se instead of O) is retained.

- 84 Telluranthrene see 57-63, X = Te, Te instead of O

- 85 Telluroxanthene see 64, Te instead of O Note e

- 86 Tellurochromene see 65, Te instead of O Note m

- 87 Isotellurochromene see 66, Te instead of O Note n

- 88 Heteromonocyclic ring with at least one tellurium atom (no N, O, S, or Se atoms). The trivial name tellurophene (see 71, Te instead of O) is retained.

S65.
530

566.
531

- 89 Phosphanthrene see 5, 6, & 8, X' = P, P instead of N
- 90 Acridophosphine see 5, 6, & 8, X' = CH, P instead of N *Note q*
- 91 Phosphanthridine see 21, P instead of N
- 92 Phosphinoline see 34, P instead of N
- 93 Isophosphinoline see 35, P instead of N
- 94 Phosphinolizine, see 36, P instead of N
- 95 Phosphindole see 39, P instead of N
- 96 Isophosphindole see 40, P instead of N
- 97 Phosphindolizine, see 41, P instead of N
- 98 Heteromonocyclic ring with at least one phosphorus atom (no N, O, S, Se or Te atoms).
- 99 Arsanthrene see 5, 6, & 8, X' = As, As instead of N
- 100 Acridarsine see 5, 6, & 8, X' = CH, As instead of N *Note q*
- 101 Arsanthridine see 21, As instead of N
- 102 Arsinoline see 34, As instead of N
- 103 Isoarsinoline see 35, As instead of N
- 104 Arsinolizine, see 36, As instead of N
- 105 Arsindole see 39, As instead of N
- 106 Isoarsindole see 40, As instead of N
- 107 Arsindolizine, see 41, As instead of N
- 108 Heteromonocyclic ring with As, and Sb, Bi, Si, Ge, Sn, Pb, B, Hg as possible heteroatoms.
- 109 Silanthrene see 5, 6, & 8, X' = SiH, SiH instead of N
- 110 Boranthrene see 5, 6, & 8, X' = B, B instead of N)
- 111 Mercuranthrene see 57-63, X = Hg, Hg instead of O *Note r*

Notes.

a. CAS includes ten additional fusion parent components which have higher priority. In order of preference they are:

Anthrazine	(dinaphtho[2,3- <i>a</i> :2',3'- <i>h</i>]phenazine)
Phenanthrazine	(tetrabenzo[<i>a,c,h,j</i>]phenazine)
Triphenodioxazine	(dibenzo[<i>e,e'</i>]benzo[1,2- <i>b</i> :4,5- <i>b'</i>]bis[1,4]oxazine)
Triphenodithiazine	(dibenzo[<i>e,e'</i>]benzo[1,2- <i>b</i> :4,5- <i>b'</i>]bis[1,4]thiazine)
Phthaloperine	(isoindolo[2,1- <i>a</i>]perimidine)
Acrindoline	(indolo[3,2- <i>e</i>]acridine)
Thebeidine	(benzo[<i>lmn</i>]phenanthridine)
Quinindoline	(indolo[2,3- <i>b</i>]quinoline)
Quindoline	(indolo[3,2- <i>b</i>]quinoline)
Anthyridine	(pyrido[2,3- <i>b</i>][1,8]naphthyridine)

b. Formerly called phenophosphazine

c. Formerly called phenoarsazine

d. Formerly called phenomercazine; CAS calls 2*H*-phenomercurazine (3,6-cyclohexadien-1-yl-2-ylidene-nitrilo-1,2-phenylene)mercury.

e. Non-standard numbering.

f. β-Carboline (pyrido[3,4-*b*]indole) was abandoned as a fusion parent component in the 4th edition of section B (ref 3).

g. CAS retains the traditional order quinolizine preferred to quinoline, preferred to isoquinoline.

h. Isoxazole, oxazole, isothiazole, thiazole, isoselenazole, selenazole, isotellurazole and tellurazole are now named as Hantzsch-Widman heterocycles (1,2-oxazole, 1,3-oxazole, 1,2-thiazole, 1,3-thiazole *etc.*) but were formerly used as components. They are still used by CAS and *Bellstein*.

567.
532

l. Formerly called phenoxaphosphine as used by *CAS*.

j. Formerly called phenoxarsine as used by *CAS*.

k. Formerly called phenoxantimonine as used by *CAS*.

l. Formerly called dibenzo[*b,e*][1,4]dioxine. *CAS* uses dibenzo[*b,e*][1,4]dioxin, *Beilstein* uses dibenzo[1,4]dioxine.

m. Called 1-benzopyran by *CAS*. Similarly *CAS* uses 1-benzothiopyran, 1-benzoselenin and 1-benzotellurin for the chalcogen analogues.

n. Called 2-benzopyran by *CAS*. Similarly *CAS* uses 2-benzothiopyran, 2-benzoselenin and 2-benzotellurin for the chalcogen analogues.

o. Benzofuran and isobenzofuran are no longer used as fusion parent components. *CAS* still uses both whereas *Beilstein* uses both for the unmodified ring system but only furan for further fusion.

p. Formerly called phenotharsine.

q. Standard numbering [not as acridine (20)] (Ref 3a is in error on this point).

r. Formerly called phenomercurin or phenomercurine; *CAS* and *Beilstein* calls mercuranthrene cyclo-di- μ -1,2-phenylenedimercury.

References for this Section

3. *IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A and B*, 1st edition, 1958; 2nd edition, 1966; 3rd edition (combined with section C), 1971; 4th edition (combined with sections C, D, E, F and H), 1979.

3a. *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds, Recommendations 1993*, Blackwell Scientific Publications, 1993.

Return to home page for Fused Ring Nomenclature.

568 533

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/
Bogotá, D.C.,

D ctor
Emilio Ferrero
Apoderado
BAYER CORPORATION.

Oficio N° 10625

REFERENCIA	Radicación	00 59237
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	008

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 59237, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

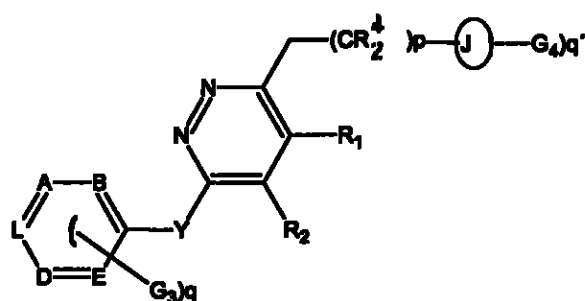
- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud del folio 153 y 2 a 54 respectivamente.
- Los ejemplos que ilustran la solicitud en los folios 55 a 81.
- Las cláusulas 1 a 17 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud y que se encuentran en los folios 82 a 152.
- Primer examen de forma de la solicitud No. 1333 correspondiente a los folios 186 a 188.
- Copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad de Estados Unidos US09/371,322 de 10/08/1999 en los folios 212 a 331, junto con la traducción correspondiente en los folios 332 a 397.
- Respuesta al primer examen de forma realizado a la solicitud y que se encuentra en los folios 408 a 561.
- El nuevo capítulo reivindicatorio allegado a esta Dependencia, con motivo de las recomendaciones formuladas en el examen primero de forma No. 1333, que se encuentra en los folios 489 a 559 y comprende 19 cláusulas reivindicatorias.

2. OBJETO DE LA INVENCION

La solicitud hace referencia a ***"Piridazinas sustituidas y piridazinas fusionadas con actividad inhibidora de la angiogenesis"***.

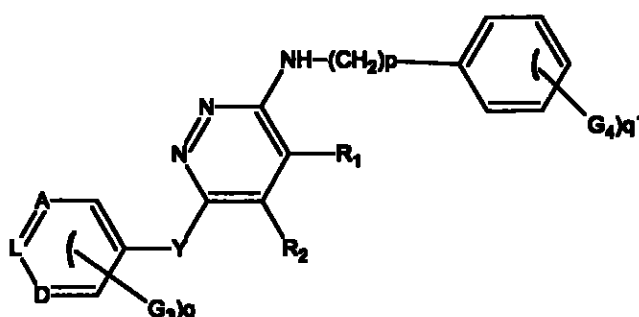
- **Reivindicación 1:**

Se reivindica un compuesto que tiene fórmula estructural generalizada:



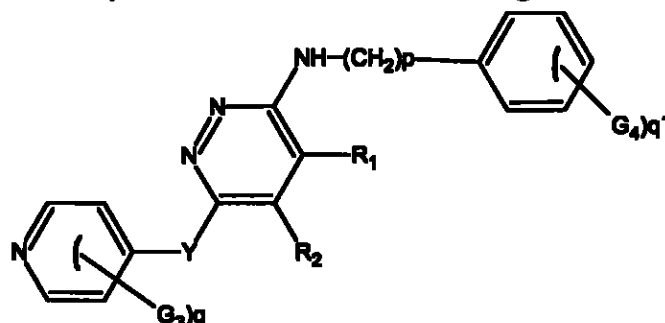
- **Reivindicación 2:**

Se reivindica un compuesto que tiene fórmula estructural generalizada:



- **Reivindicación 3:**

Se reivindica un compuesto que tiene fórmula estructural generalizada:



- **Reivindicación 4, 10, 16:**

Se reivindican las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos acordes a la cláusula 1 en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. De igual forma se reivindican aquellas composiciones que contienen moléculas de fórmula estructural acorde con la cláusula 7, así como aquellas que contienen moléculas acordes con la cláusula 16.

- **Reivindicación 5, 6, 11, 12, 17 y 18:**

Se reivindica el método para tratar un mamífero que presenta patologías derivadas de la angiogénesis o hiperpermeabilidad, el cual consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acorde con la cláusula 1. De igual forma se reivindica el método para tratar el crecimiento de un tumores, retinopatía diabética, oclusión isquémica retinal-venosa, retinopatía de prematuridad, degeneración macular, artritis reumatoide, psoriasis, eritema multiforme y dermatitis herpetiformes, de acuerdo con la cláusula 5.

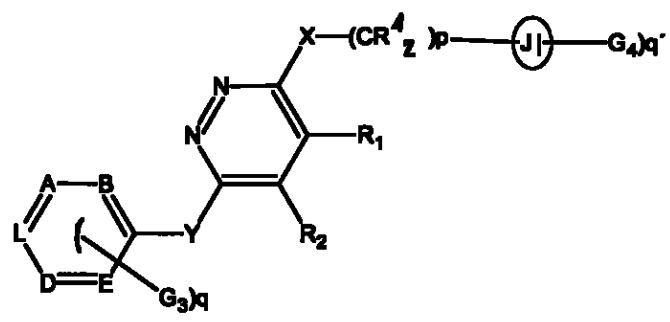
Las cláusulas 11 y 12 reivindican el método para tratar procesos anormales de

570 535

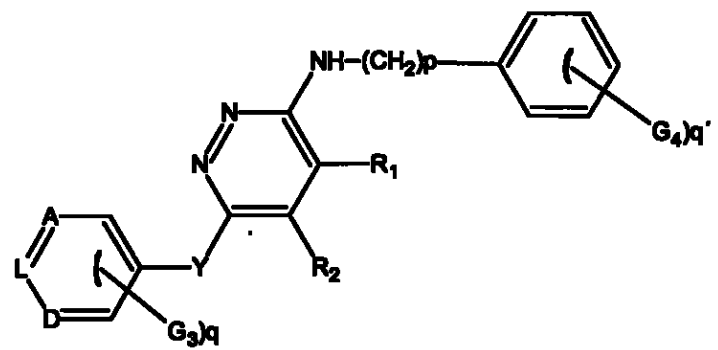
angiogénesis o hiperpermeabilidad mediante la administración de un compuesto acorde con la reivindicación 7. Así mismo se reivindica el método para tratar el desarrollo de tumores, la retinopatía diabética, la oclusión isquémica retinal-venosa, la retinopatía de prematuridad y degeneración macular, artritis reumatoide, psoriasis, eritema multiforme entre otras patologías, mediante la administración de compuestos acordes con la cláusula 7.

En el mismo sentido se reivindican los métodos para tratar la angiogénesis mediante la administración de compuestos acordes con la cláusula 13 y las condiciones relacionadas en el aparte anterior mediante la administración de compuestos que responden a la fórmula estructural descrita en la cláusula 13.

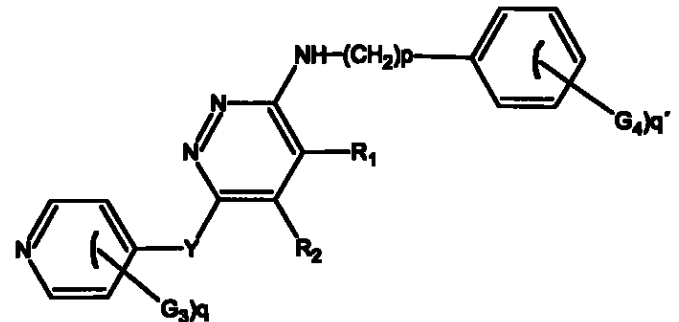
• **Reivindicación 7:**
Se reivindica un compuesto que tiene fórmula estructural generalizada:



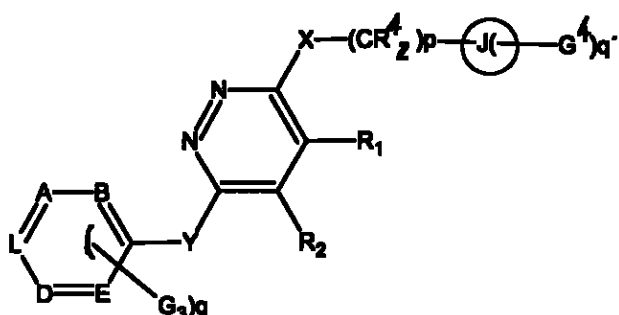
• **Reivindicación 8:**
Se reivindica un compuesto que tiene fórmula estructural generalizada:



• **Reivindicación 9:**
Se reivindica un compuesto que tiene fórmula estructural generalizada:

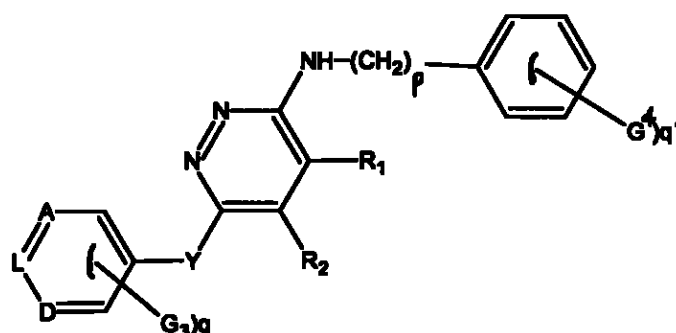


• **Reivindicación 13:**
Se reivindica un compuesto que tiene fórmula estructural generalizada:



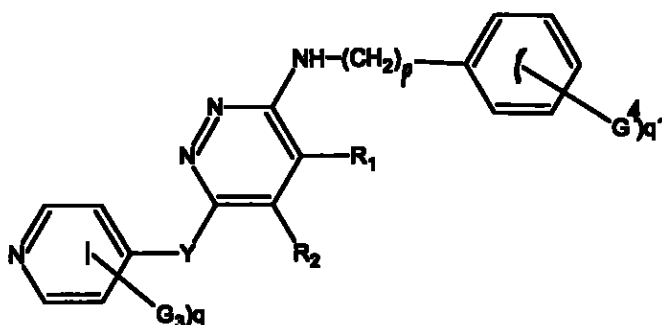
• **Reivindicación 14:**

Se reivindica un compuesto que tiene fórmula estructural generalizada:



• **Reivindicación 15:**

Se reivindica un compuesto que tiene fórmula estructural generalizada:



• **Reivindicación 19:**

Se reivindican compuestos de fórmula estructural:

- metilamida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-metil]piridin-2-il carboxílico
- amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-metil]piridin-2-il carboxílico
- 1-(4-clorofenilamino)-4-(3-piridilmetoxi)ftalazina
- metilamida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-iloimetil]piridin-2-il carboxílico
- amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-iloimetil]piridin-2-il carboxílico

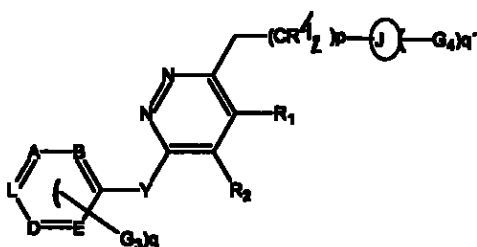
Entre otros...

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: A 61 K ³¹/435 // ³¹/495 // ³¹/53 // ³¹/075 // ³¹/10 // ³¹/13 // ³¹/095 de la Clasificación Internacional de Patentes.

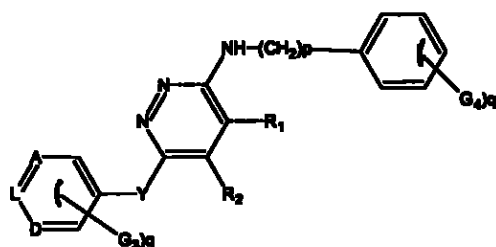
3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD:

El artículo 30 de la Decisión 486 contempla que "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción".

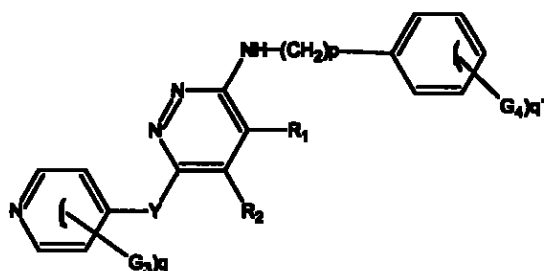
A. Teniendo en cuenta el alcance del capítulo allegado y el número de cláusulas independientes que comprenden fórmulas químicas y estructurales -1, 2, 3, 7, 8, 9, 13, 14 y 15 – es evidente el carácter amplio y especulativo del alcance de protección solicitado, cuando se realiza el análisis de las posibles sustituciones en cada uno de las fórmulas o casos reivindicados:



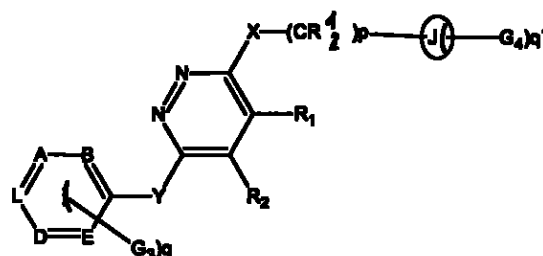
cláusula 1



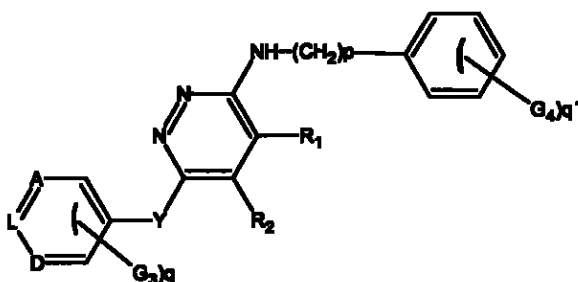
cláusula 2



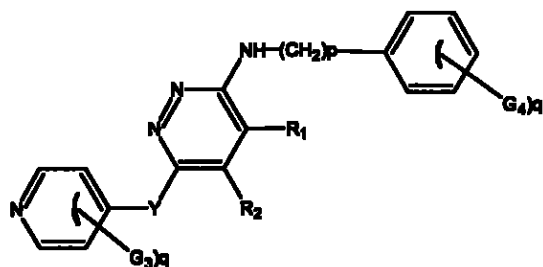
cláusula 3



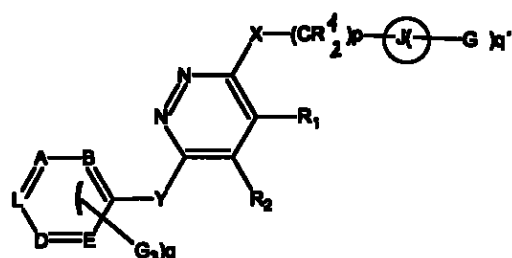
cláusula 7



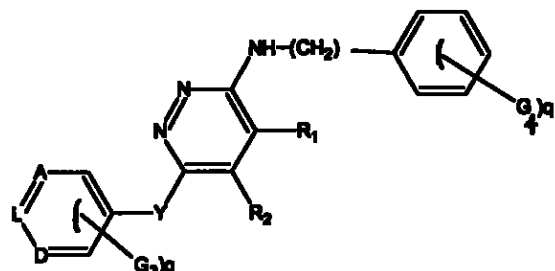
cláusula 8



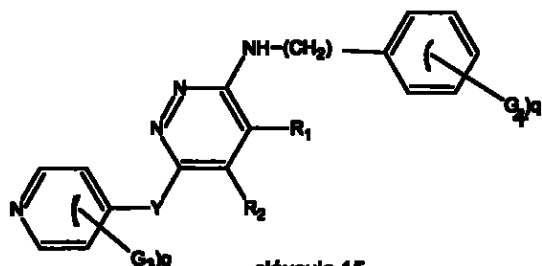
cláusula 9



cláusula 13



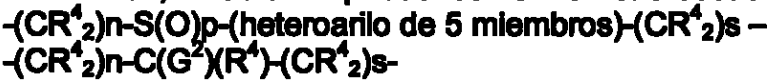
cláusula 14



cláusula 15

Para el caso de la fórmula señalada en la cláusula 1, cuando se realizan las correspondientes sustituciones sobre el anillo, los radicales A, B, D, E y L pueden constituir un anillo de piridina, pirimidina ó triazina, únicos ciclos aromáticos con posibilidad de formar compuestos heterocíclicos estables, debido a que su diagrama de orbitales completo se asemeja al del benceno, el cual cuenta con tres orbitales enlazantes y tres antienlazantes y seis electrones π , cumpliendo de esta forma la regla de la aromaticidad. Así las cosas, cada vez que se determinan las sustituciones del anillo –piridina, pirimidina o triazina – aunque se conserve la estabilidad del compuesto y su comportamiento aromático, las características estructurales del compuesto cambian y en el mismo sentido lo hace su conducta física y química, que son las que finalmente redundan en la actividad farmacoterapéutica de los compuestos.

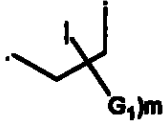
Ahora bien, el radical Y puede conformar una secuencia:



Situación esta que permite obtener una estructura más compleja por cuanto los subíndices de los radicales implicados (n, p y s) pueden virar entre cero y dos, R^4 virar entre hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y G_2 se selecciona entre –CN, -amina secundaria, amida sustituida, sulfonilo y grupos sulfóxido sustituidos. Estos hechos, a la luz de los conocimientos básicos en farmacia química, generan modificaciones en cuanto a la unión de los compuestos activos con el sitio blanco o de acción que, para el caso, es el factor de crecimiento endotelial vascular VEGF ó factor de permeabilidad vascular.

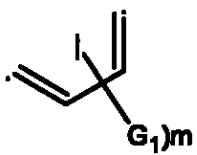
En el caso de los radicales R_1 y R_2 se encuentran cuatro posibilidades:

- i. que representen independientemente H o alquilo inferior
- ii. que formen conjuntamente un puente de tipo alquilo:

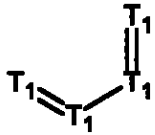


En el cual G_1 puede virar entre alquilo y heterociclillo pasando por aminas primarias, secundarias y hasta grupos sulfonilo sustituidos y m es un número entero que fluctúa entre 1 y 4.

- iii. que formen conjuntamente un puente de estructura:



- iv. que formen conjuntamente un puente de estructura:



Así las cosas, es posible que el anillo central¹ sea una piridazina, una ftalazina, o una pteridina, compuestos heterocíclicos que presentan características químicas diferenciadas y por consiguiente confieren a la estructura atributos particulares no extrapolables a todos los compuestos reivindicados.

En cuanto a los grupos conectores, se encuentra que X puede ser oxígeno, azufre o amino, enlazado a una cadena halogenada o alquílica y que además unida a un anillo J consistente en: ariolo, piridilo o cicloalquilo.

Todo lo anterior sin mencionar los sustituyentes (G4)q' y (G3)q que consisten en un gran número de posibilidades y que determinan la obtención de un sinnúmero de sustituciones de cadena alquílica, heterocíclica e incluso la formación de puentes formadores de anillos fusionados, radicales de los cuales no se tiene certeza de la capacidad modificadora que presenten sobre el sitio blanco o de acción.

B. Si se tiene en cuenta que para cada una de las nueve fórmulas estructurales reivindicadas de manera independiente se presenta una gran diversidad de posibilidades determinadas por el número de sustituyentes o radicales permisibles que la conforman, es claro que existe una falta clara y expresa de precisión frente al concepto inventivo que se pretende reivindicar y que es común a los compuestos que responden a las fórmulas estructurales presentadas.

C. Ahora, por la misma falta de precisión con que se presenta el capítulo, existen ambigüedades y errores reiterativos, relacionados con el uso de expresiones como: *"alquilo inferior"* (que no precisa el número máximo de átomos de carbono considerados inferiores), o la expresión *"donde uno o dos miembros del anillo T₁ y N y los otros son CH"* que no define nada respecto de la posibilidad presentada en el ordinal iv) para R₁ y R₂ o de expresiones como *"alquilsulfonilo inferior halogenado"* que indeterminan la extensión de la cadena y la cantidad de sustituciones de tipo halogenado que puedan presentar.

D. En cuanto a las fórmulas Markush presentadas, la modificación de uno o más de los radicales señalados y sus diferentes combinaciones con las diversas posibilidades establecidas para R₁, R₂, A, L, D, -(G³)q, -(G⁴)q', esta Dependencia recomienda precisar el objeto reivindicado a la modalidad preferida de la invención, definiendo las características estructurales y el núcleo central de las moléculas ya sea de carácter heterocíclico o aromático y que constituye la parte invariable y común a todos los compuestos reivindicados.

2. EVALUACIÓN DE LA UNIDAD DE INVENCIÓN:

El artículo 25 de la decisión 486 establece que *"La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo"*.

De acuerdo con el estudio del concepto común inventivo relativo a las diecinueve cláusulas reivindicadas, esta Dependencia se permite señalar que existen tantas invenciones como núcleos estructurales se definen a lo largo de las cláusulas 1, 2, 3, 7, 8, 9, 13, 14 y 15. Lo anterior aunado al hecho fáctico que, cuando se señalan y categorizan los posibles sustituyentes y radicales en cada uno de los núcleos

¹ Nomenclatura IUPAC. Ver folios 563 y 564.

575 540
reivindicados – esto es al interior de cada una de las cláusulas - tampoco se observa que guarden un concepto común inventivo único derivado de una estructura química central e Invariable, es claro que el estudio y definición acerca de la protección mediante el privilegio de patente de invención es, para esta etapa del estudio improcedente por cuanto no es posible definir la característica técnica esencial que es común a todos los núcleos o fórmulas Markush reivindicadas, lo cual imposibilita el desarrollo del examen, desde la determinación del estado de la técnica previo a la presentación de la solicitud de patente de invención.

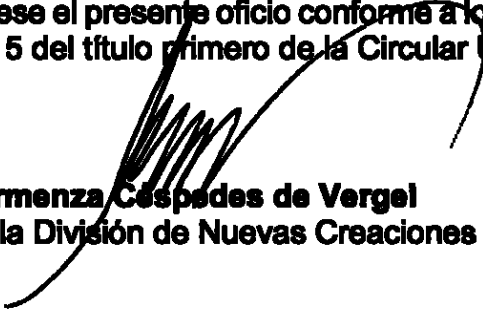
3. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD:

El artículo 20 en su literal (d) contempla: *"No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*.

Al tenor de las cláusulas 5, 6, 11, 12, 17 y 18 y de acuerdo con el literal d) del artículo 20 de la normatividad vigente Decisión 486 CAN, es claro que el método para tratar un mamífero que presenta patologías derivadas de la angiogénesis o hiperpermeabilidad, el cual consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto que responde a las fórmulas estructurales reivindicadas, y de igual forma el método para tratar el crecimiento de tumores en enfermedades como retinopatía diabética, oclusión isquémica retinal-venosa, retinopatía de prematuridad, degeneración macular, artritis reumatoide, psoriasis, eritema multiforme y dermatitis herpetiformes se encuentran contemplados dentro de las excepciones a la patentabilidad; motivo por el cual no se tendrán en cuenta para efecto del examen decisivo pronunciado por esta Dependencia.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 1.0 NOV. 2024

CONCEPTO TÉCNICO Número 01724	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
---	--

11

10 Nov 05

576 541

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/
Bogotá, D.C.,

**Doctor
Emilio Ferrero
Apoderado
BAYER CORPORATION**

Oficio N° 510676

REFERENCIA	Radicación	00 59237
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	002

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 59237, realizado según el artículo 46 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

SOLICITUD DE SUMINISTRO DE INFORMACIÓN

El art. 46 de la Decisión 486 establece que "La Oficina Nacional competente podrá requerir el informe de expertos o de organismos científicos o tecnológicos que se consideren idóneos para que emitan opinión sobre la patentabilidad de la invención. Asimismo, cuando lo estime conveniente, podrá requerir informes de otras oficinas de propiedad industrial. De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requerimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más documentos relativos a una o más solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina: ...b) copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera... Si el solicitante no presentara los documentos requeridos dentro del plazo señalado en el presente artículo la oficina nacional competente denegará la patente"

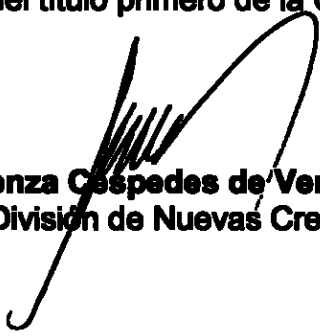
Como consecuencia de la búsqueda de anterioridades de materia relacionada con la de la presente solicitud, se determinó que existen en el estado de la técnica los siguientes documentos que eventualmente afectarían los requisitos de patentabilidad de esta solicitud:

**CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 28, 1991
Columbus, Ohio, US;
Abstract no. 256197s,
page 869;
XP002155239
cited in the application abstract**

577 542

Siendo que las publicaciones referenciadas hacen parte del resultado del examen de búsqueda realizado para la solicitud WO 0110859, equivalente a la solicitud colombiana aquí estudiada, y no siendo viable la consecución de dicho artículo por este despacho, se requiere que el solicitante, en virtud de lo establecido en el art. 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, proporcione la publicación completa, con lo que podrá realizarse un análisis absoluto de la patentabilidad de la invención correspondiente a la presente solicitud.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001


Alix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 10 NOV 2003

CONCEPTO TÉCNICO Número 01734	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
---	--

5

10 NOV 05