

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

BAYER CORPORATION

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Estados Unidos de América

Departamento o Estado

Pennsylvania 15205

Dirección

100 Bayer Road

Ciudad

Pittsburgh

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 no. 72-35 piso 4o.,

Ciudad

BOGOTA COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1- Jacques P. DUMAS 2- Halia N. HATOUM-MOKDAD
3- Teddy Kite JOE 4- Harold C. E. KLUENDER
5- Wendy LEE 6- Dhanapalan NAGARATHNAN
7- Robert N. SIBLEY 8- Ning SU

Identificación

1- 821 Beechwood Road, Orange, Connecticut 06477,
2- 43 Josep Lane Hamden, Connecticut, 06514,
3- 516 East 80th Street, Apt. 6, New York, New York 10021,
4- 27 Academy Road, Trumbull, Connecticut 06611,
5- 282 Evergreen Avenue, Hamden, Connecticut 06518,
6- 52 Virginia Roll Drive, Bethany, Connecticut 06524,
7- 1187 Mount Carmel Avenue, North Haven, Connecticut 06473,
8- 16 Earle Street, Milford, Connecticut 06460,
Estados Unidos de América, respectivamente.

Dirección

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

**PIRIDAZINAS SUSTITUIDAS Y PIRIDAZINAS FUSIONADAS CON
ACTIVIDAD INHIBIDORA DE ANGIOGÉNESIS**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US.

Fecha

10 de Agosto de 1999

No. Solicitud

09/371.322

Convención de París.

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses

a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 09597-801-015-5

ATM/Mm-159

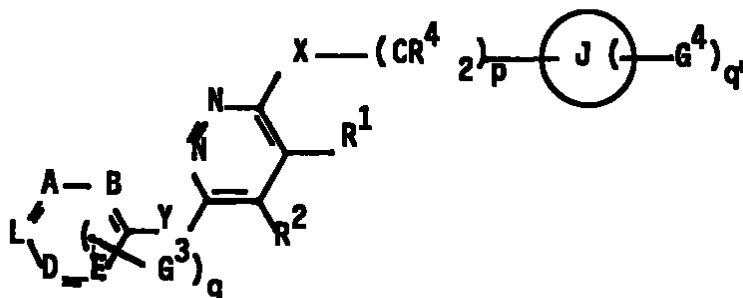
(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 237/000

8 AGO. 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención provee 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; R¹ y R² 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 hipermeabilidad usando estos materiales.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☒ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva <i>por 1/1 20/608.000.000</i> | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propletarlos según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☒ |
| Otros Documentos | ☐ |

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA *Emilio Ferrero*

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 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 vasculogenesis 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 vasculogenesis. La angiogenesis 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 vasculogenesis está restringida al desarrollo embrionario, la angiogenesis puede producirse en el adulto, por ejemplo durante el embarazo, el ciclo menstrual o la curación de heridas.

Un importante regulador de la angiogenesis y la vasculogenesis tanto en el desarrollo embrionario como en algunas enfermedades que dependen de angiogenesis, 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; Neufeld 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 múridos 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, el 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.*

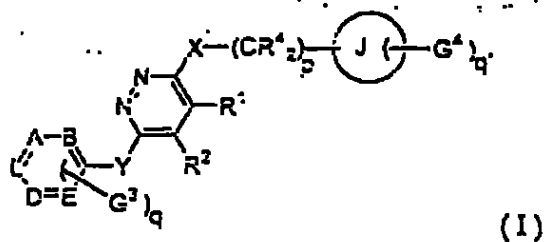
Soc. Chim. Biol., (1967), 49 (2), 177-190; y Holava, H.M. y Jr. Partyka, R.A. J. Med. Chem. (1969), 12, 555-556. Los compuestos de la presente invención son distintos de aquellos descritos en cada una de las precedentes referencias y únicamente la publicación Novartis describe dichos compuestos como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

i) representan independientemente H o alquilo inferior;

(ii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



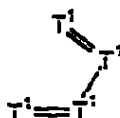
donde se logra la adhesión a través de los átomos de carbono terminales;

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 T^1 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 G^1 .

G^1 es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; 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 carboxi; 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 carboxi; 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; 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 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; arilo opcionalmente substituído; y arilalquilo inferior opcionalmente substituído.

En la fórmula estructural generalizada (I), R^4 es H, halógeno, o alquilo inferior; el subscripto 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 0, 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 alcóxicarbonilo 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; alqueno

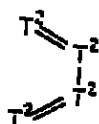
inferior; cicloalquenilo inferior; alquilo sustituido con halógeno; alquilo sustituido con amino; alquilo sustituido con N-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilo sustituido con hidroxilo; alquilo sustituido con ciano; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior; alquilo sustituido con 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 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)



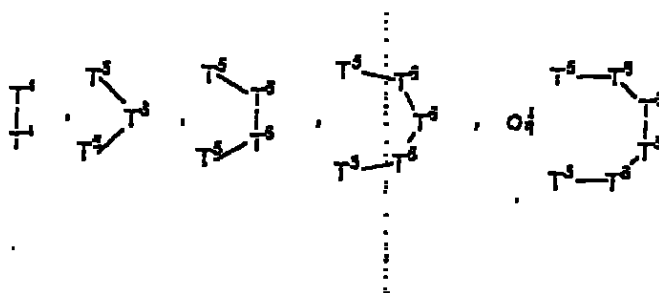
en las cuales cada T^2 representa independientemente N, CH, ó CG^4 ; T^3 representa S, O, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$ ó NR^3 ; y la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^2 y T^3 ;

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)

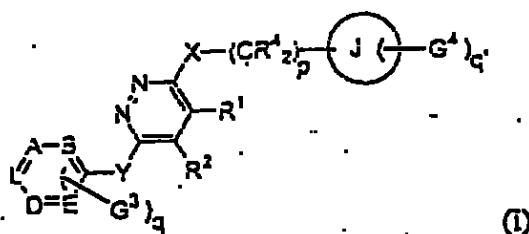


donde cada T^4 , T^5 , y T^6 representan O, S, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$ ó NR^3 ; y la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^4 ó T^5 , con las condiciones de que:

- 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.

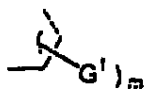
Las condiciones adicionales son que, 1) en G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , cuando dos grupos R^6 son cada uno alquilo y están situados en el mismo átomo N, pueden estar ligados mediante un enlace, un O, un S, ó un NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5 – 7 átomos en el anillo; y 2) cuando un anillo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

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



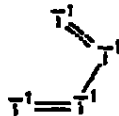
en la cual la adhesión se logra mediante los átomos de carbono terminales;

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 T¹ 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^1 .

G¹ es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en: N(R⁶)₂; -NR³COR⁶; 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 carboxilo; alquilo sustituido con alcóxicarbonilo 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; 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 sustituido opcionalmente; heteroarilo sustituido opcionalmente; heterociclilo saturado sustituido opcionalmente; heterociclilo insaturado parcialmente sustituido opcionalmente; $-OCO_2R^3$; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; y $-NR^3CON_2R^6$.

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 suscripto 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; $-CH_2-O-$; $-CH_2-S-$; $-CH_2-NH-$; $-O-$; $-S-$; $-NH-$; $-(CR^4)_n-S(O)_p$ (heteroarilo de 5 miembros) $-(CR^4)_s$; $-(CR^4)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4)_s$; $-O-CH_2-S(O)-$; $-S(O)_2$; SCH_2 ; $-S(O)SCH_2$; $-S(O)_2SCH_2$; $-CH_2S(O)-$; y $-CH_2S(O)_2$. En el octavo y noveno miembro de la lista precedente de posibles grupos Y, los suscriptos n y s

son cada uno independientemente O 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, 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 alcoxicarbonilo 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 0, 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

sustituido con hidroxilo; alquilo sustituido con ciano; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcoxycarbonilo inferior; alquilo sustituido con fenilalcoxycarbonilo 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 alcoxycarbonilo inferior; alquilamino sustituido 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 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); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; y $-NR^3CON(R^6)_2$; así como también

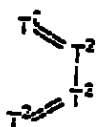
puentes formadores de anillo fusionados adheridos y conectados en posiciones adyacentes del anillo J, teniendo dichos puentes las estructuras:

a)



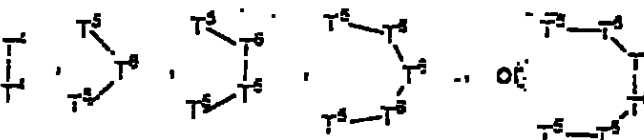
donde cada T^2 representa independientemente N, CH ó CG^4 ; T^3 representa S, O, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$ ó NR^3 ; y la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^2 y T^3 .

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 $C(R^4)_2$;

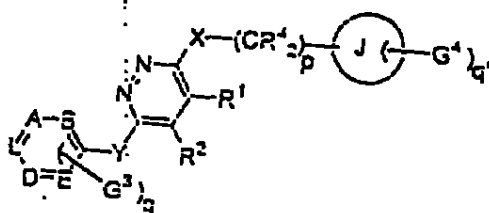
ii) un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 puede contener un máximo de dos heteroátomos de O, S, ó N; y

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.

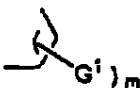
El tercer conjunto de compuestos tiene la fórmula estructural generalizada



en la cual

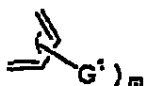
R^1 y R^2 :

- 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



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; $-B(OH)_2$; arilo

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 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: 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)- $-(\text{CR}^4_2)_s$; $-(\text{CR}^4_2)_n\text{-C}(\text{G}^2)(\text{R}^4)\text{-}(\text{CR}^4_2)_s$; $-\text{O-CH}_2\text{-}$; $-\text{S}(\text{O})\text{-}$; $-\text{S}(\text{O})_2$; SCH_2 ; $\text{S}(\text{O})\text{SCH}_2$; $\text{S}(\text{O})_2\text{SCH}_2$; $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{-}$; y $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$. En el octavo y noveno miembro de la lista precedente de posibles grupos Y, los subíndices 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 subíndice q , 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; $-NR^3CO_2R^6$; 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 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

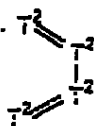
puentes formadores de anillos fusionados adheridos y conectados en posiciones adyacentes del anillo J, teniendo dichos puentes las estructuras:

a)



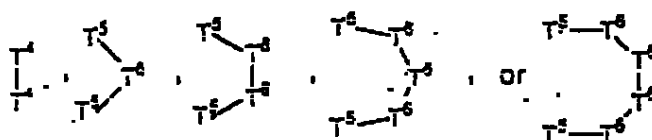
donde cada T^2 representa independientemente N, CH, ó CG^4 ; T^3 representa S, O, CR^4 , $C(R^4)_2$, ó NR^3 ; y la adhesión al anillo J se logra a través de los átomos terminales T^2 y T^3 ; y

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^8 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 ario, 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, hidroxí, 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 hidroxí 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.

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-diastereómeros 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.

"Ariilo" 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.

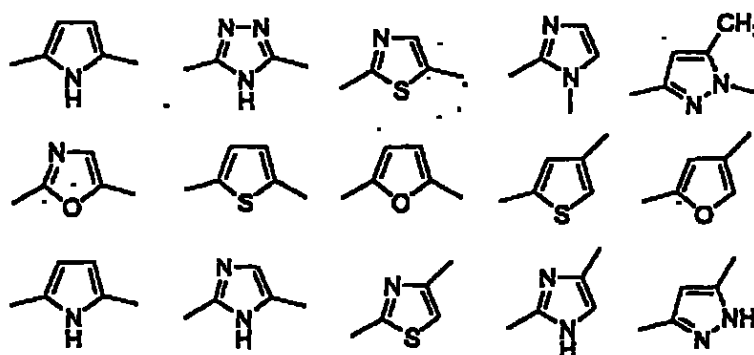
"Cicloalquilo" es un carbociclo saturado que contiene entre 3 y 12 átomos de carbono pero preferentemente 3 a 8 átomos de carbono.

"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.

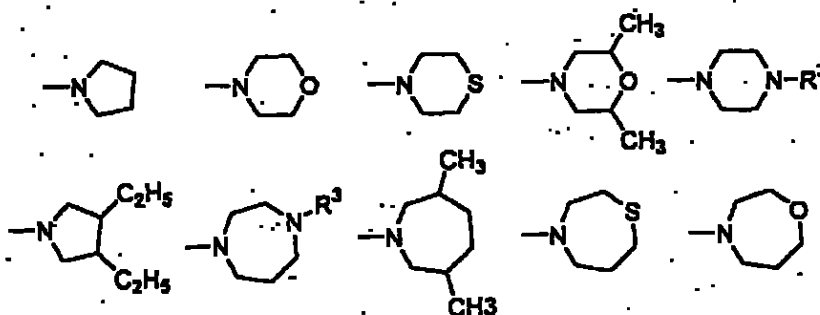
Los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo pueden contener puntos ramificados de modo que están sustituido con grupos alquilo o alquenilo. Ejemplos de dichos grupos cíclicos ramificados son 3,4-dimetilciclopentilo, 4-allylciclohexil ó 3-ethylcyclopent-3-enilo.

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 $-(CR^4)_2-$ 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



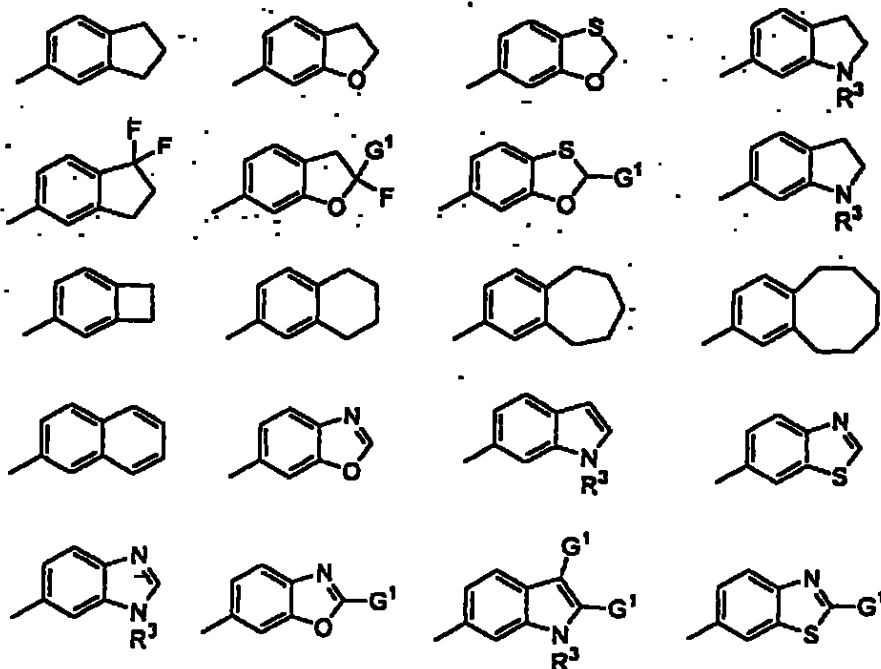
"Heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un sistema heterocíclico de cinco a siete miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar insaturado o total o parcialmente

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:



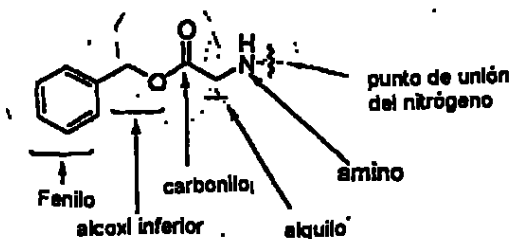
"Heteroarilo" se refiere a un sistema aromático bicíclico fusionado o monocíclico con entre 5 y 10 átomos en total, de los cuales 1-4 son heteroátomos seleccionados del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre y siendo el resto carbono. Heteroarilo es preferiblemente un sistema monocíclico con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

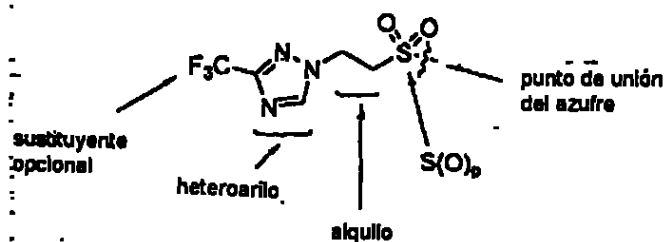
"Alcanoilo" se refiere a alquilcarbonilo y especialmente es alquilcarbonilo inferior.

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-tetrafluoretoksi, diclorometilo, fluormetilo y difluormetilo.

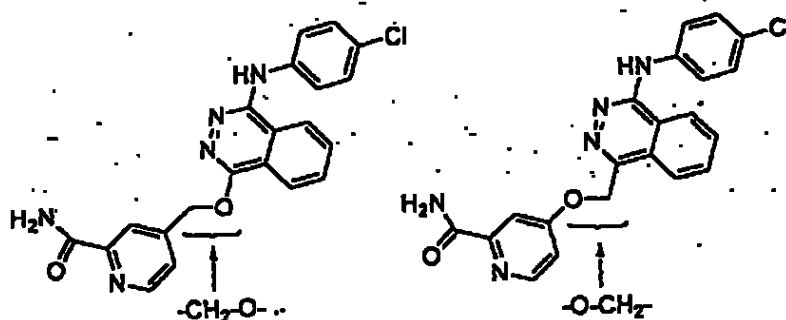
Cuando un sustituyente es denominado como una cadena de fragmentos tal como "alquilamino sustituido con fenil-alcoxicarbonilo inferior", se entiende que el punto de unión es la porción final de esta cadena (en este caso amino) y que los otros fragmentos de esta cadena están conectados entre sí en secuencia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

los siguientes.

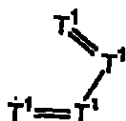
R^1 y R^2 preferiblemente:

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 sustituyentes 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 hidrox; 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 sustituyente

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

Cuando R^a 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 alquileo inferior, opcionalmente sustituido con OH; $-CH_2O-$; $-S-$; $-NH-$; $-S(O)_p$ -(heteroarilo de 5 minerales)-; $-C(CN)(H)-$; $-OCH_2-$; $-S(O)-$; 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.

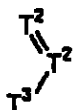
Los sustituyentes G^3 están preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior; $-NR^3COR^a$; $-OR^a$; $-SR^a$; $-S(O)R^a$; $-S(O)_2R^a$; $-CO_2R^a$; $-CON(R^a)_2$; $-S(O)_2N(R^a)_2$; $-CN$; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo 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; $-NR^3COR^a$; $-CO_2R^a$; $-CON(R^a)_2$; y $S(O)_2N(R^a)_2$. Más preferiblemente el subcripto q que representa la cantidad de sustituyentes G^3 es 0 o 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 $-N(R^b)_2$; $-NR^3COR^b$; halógeno; alquilo; alquilo sustituido con

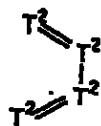
halógeno; alquilo sustituido con hidroxí; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior; alquilamino sustituido con amino; alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N-alcanoilamino 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; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; 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)



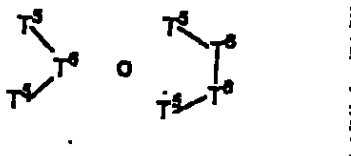
donde cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ; T^3 representa S, O, CHG^4 , CH^2 , o NR^3 , y la adhesión al anillo fenilo se logra a través de los átomos terminales T^2 y T^3 ;

b)



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 sustituyentes 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, hidroxi, 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 sustituyentes 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

halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, , $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^8)_2$, 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 de sodio; agentes granuladores y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; 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 periodo 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 polioxietilén 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 polietilén sorbitan. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más preservadores por ejemplo etilo, o n-propilo, p-

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

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

grasos C_3 - C_{18} 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

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.

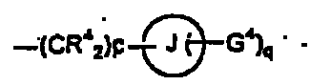
METODOS GENERALES DE PREPARACION

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, R^3 , R^4 , R^6 , G^1 , G^2 y G^3 , o G^4) más de una vez en una

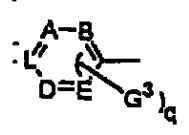
estructura determinada, se entenderá que cada uno de estos grupos o sustituyentes puede variar independientemente dentro del rango de definiciones para este símbolo. Tal como se definió precedentemente, los compuestos de la invención contienen unidades de anillo cada una de las cuales puede ser independientemente 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.

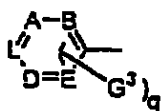
Dentro de estos métodos generales la variable Q^1 es equivalente a la porción



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

este símbolo.

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

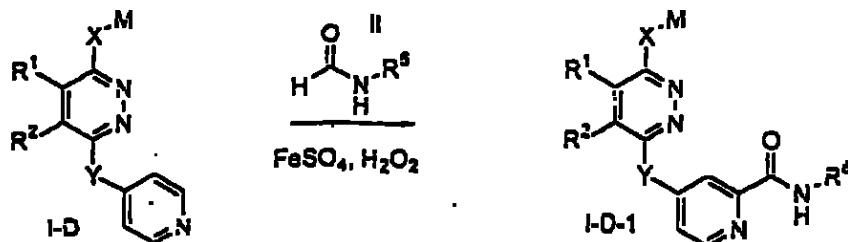


en la cual cada grupo sustituyente variable puede variar independientemente dentro de los límites definidos previamente para dicho símbolo.

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.

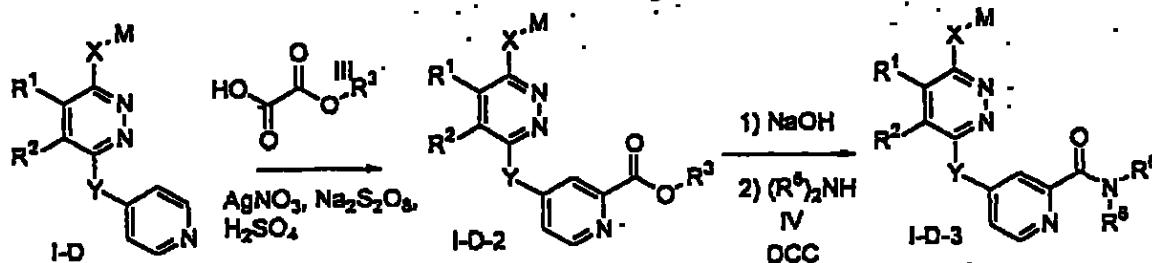
Método General A – Los compuestos de la fórmula I-D-1 en los cuales R^1 , R^2 , R^6 , M, X y Y tal como se definen previamente se preparan convenientemente a través de una secuencia de reacción tal como se muestra en el método A. Por lo tanto, la piridazinas no fusionadas o fusionadas sustituidas fácilmente 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).

— Método A

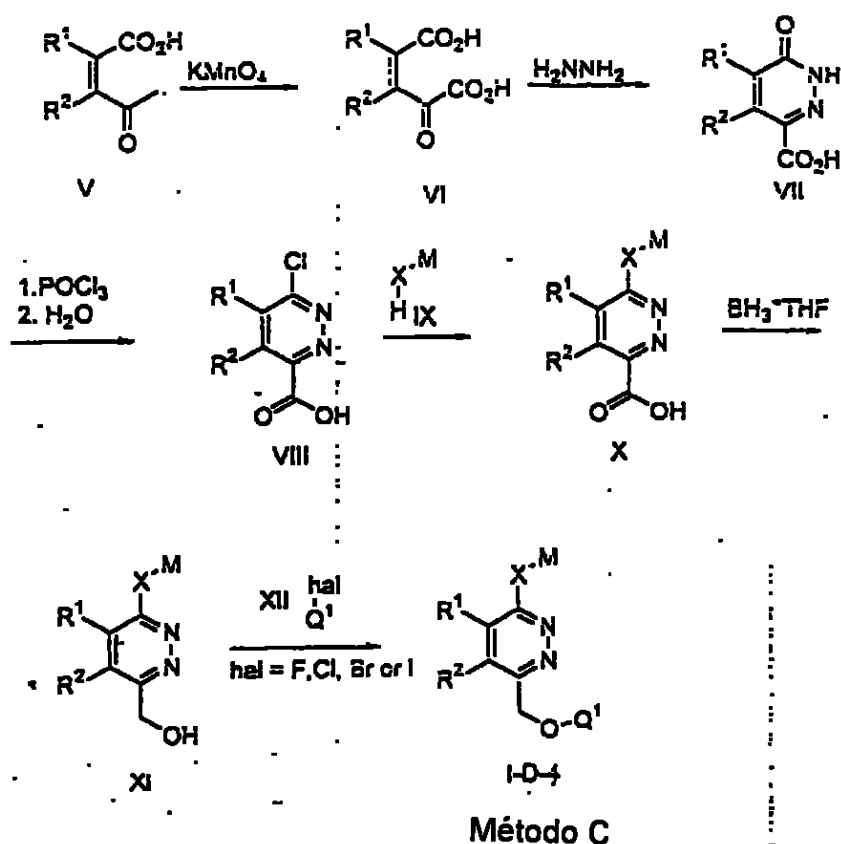


Método General B – Los compuestos de la fórmula I-D-2 en los cuales R^1 , R^2 , R^6 , M , X y Y son tal como se definen más arriba y R^3 es alquilo inferior se preparan convenientemente a través de una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el método B. Por lo tanto, la piridazinas sustituidas 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 $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$, 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, $R^3 = \text{H}$) mediante tratamiento con la amina IV en presencia de un agente de acoplamiento tal como DCC (diciclohexilcarbodiimida).

Método B



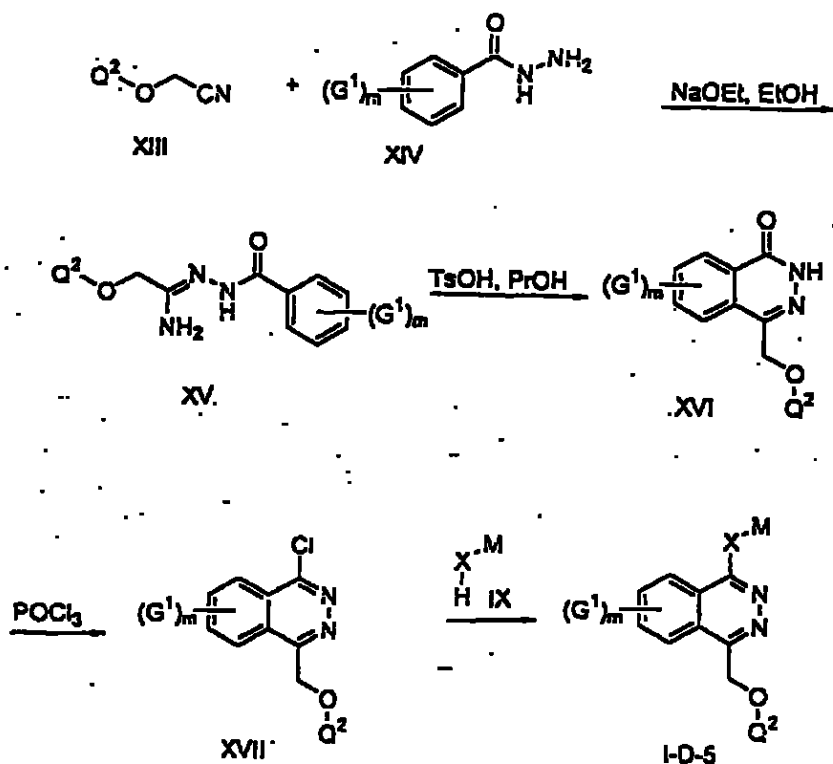
Método General C – Los compuestos de fórmula D-4 en los cuales M, X, R¹, R² y Q¹ se definen tal como precedentemente y se preparan convenientemente de acuerdo con una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el método C. Por lo tanto, un ácido ceto sustituido que tiene a la estructura V, en 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 intermedia la cual sufre hidrólisis mediante elaboración acuosa para proveer cloropiridazina VIII. El cloroácido 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-halopiridilo 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).



Método General D – Los compuestos de fórmula I-D-5 en los cuales M, X, Q² 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

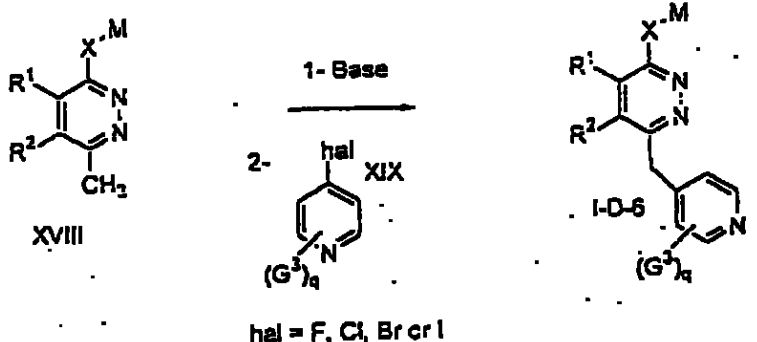
317, los ariloxi acetonitrilos de la estructura XIII se hacen reaccionar con acilidrazinas de estructura XIV en presencia de una base tal como etoxido de sodio para obtener los productos de la fórmula XV. Los compuestos de fórmula XV son sometidos a ciclación mediante tratamiento con un ácido tal como ácido p-toluensulfónico para obtener las 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



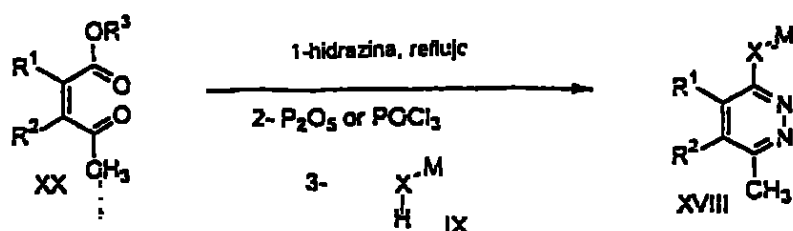
Método General E – Los compuestos de esta invención que tienen la fórmula I-D-6 en la cual R^1 , R^2 , M, G^3 , q, y X son tal como se han definido anteriormente, se preparan convenientemente mediante una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el método E. Por lo tanto, las 4-metilpiridazinas 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 falazina, q es 1, el sustituyente está en posición 2 del anillo piridina, y dicho sustituyente es $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$.

Método E

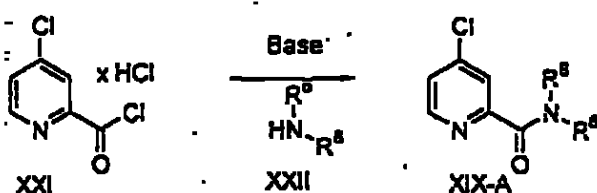


Las 4-metilpiridazinas de fórmula XVIII pueden prepararse fácilmente a partir de ácidos o ésteres de fórmula XX a través de un procedimiento en tres etapas que involucra (una) ciclación con hidrazina, (dos) reacción con un agente deshidratante o clorante tal como pentóxido de fósforo u oxiclورو de fósforo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

(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 $-\text{CO}(\text{N}^{\text{a}})_2$ 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:

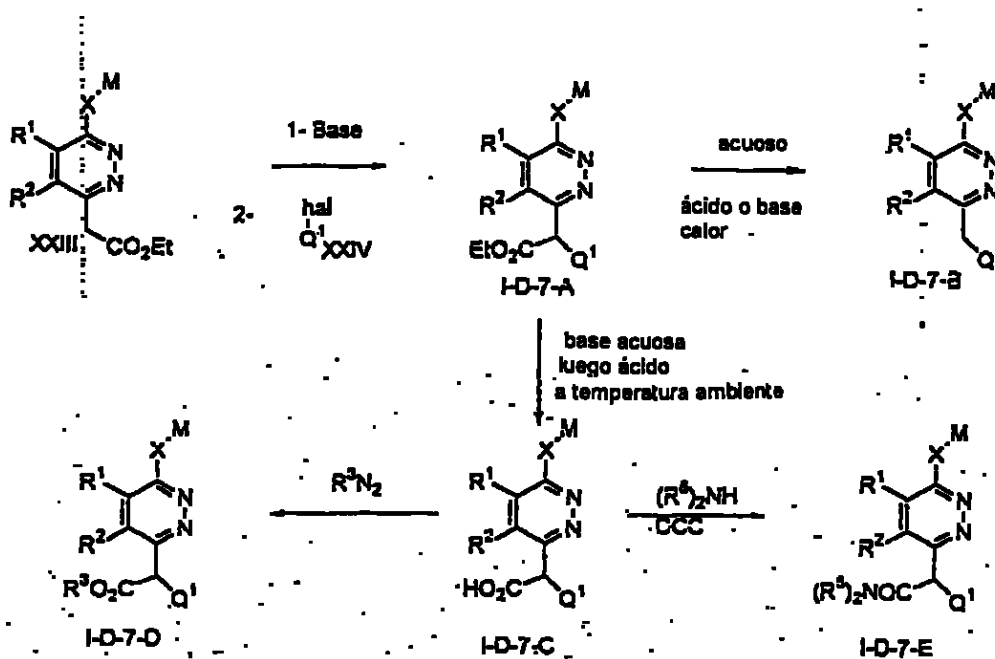


Método General F – Alternativamente, los compuestos de fórmula I-D-7-A hasta I-D-7-E en los cuales los R^1 , R^2 , M, Q' y X son tal como se han definido anteriormente se preparan convenientemente a través de una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el método F. Este método es especialmente 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

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.

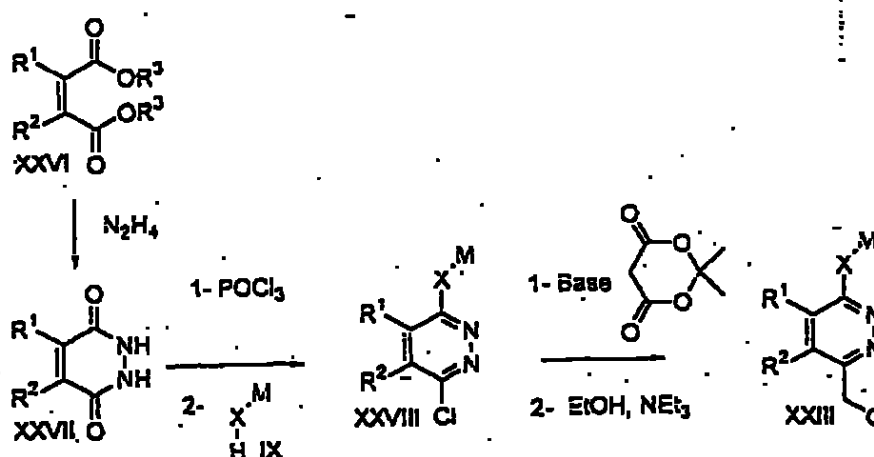
Alternativamente el tratamiento de I-D-7-A con una base acuosa tal como NaOH a temperatura ambiente seguido de acidificación provee los compuestos de la invención que tienen la estructura I-D-7-C. Este ácido puede ser luego tratado con un diazoalcano para obtener los compuestos de la invención I-D-7-D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

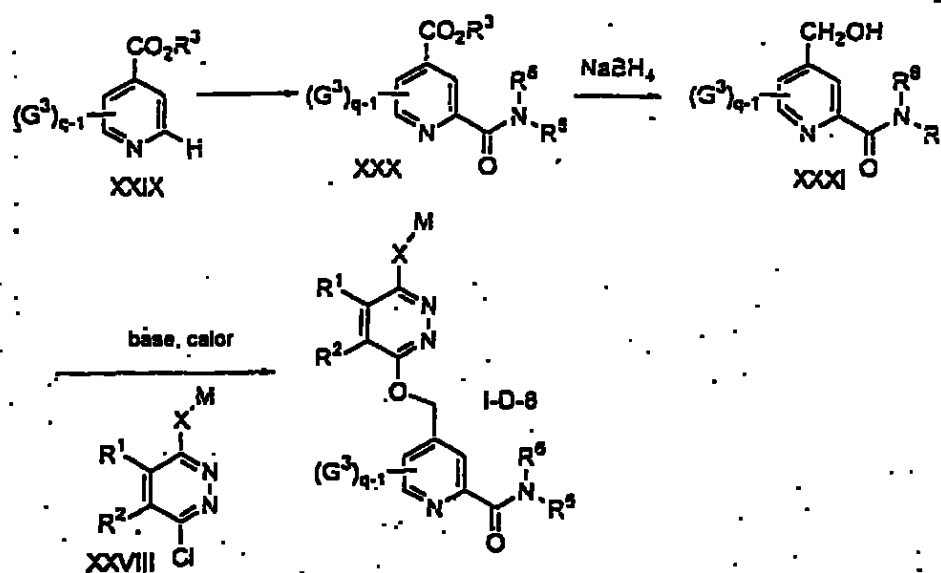
métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Por lo tanto los diésteres fácilmente obtenibles de fórmula XXVI se tratan con hidrazina en un solvente apropiado para obtener un compuesto de fórmula XXVII. La reacción de XXVII con un agente clorante apropiado tal como POCl_3 provee una 1,4-dicloropiridazina 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

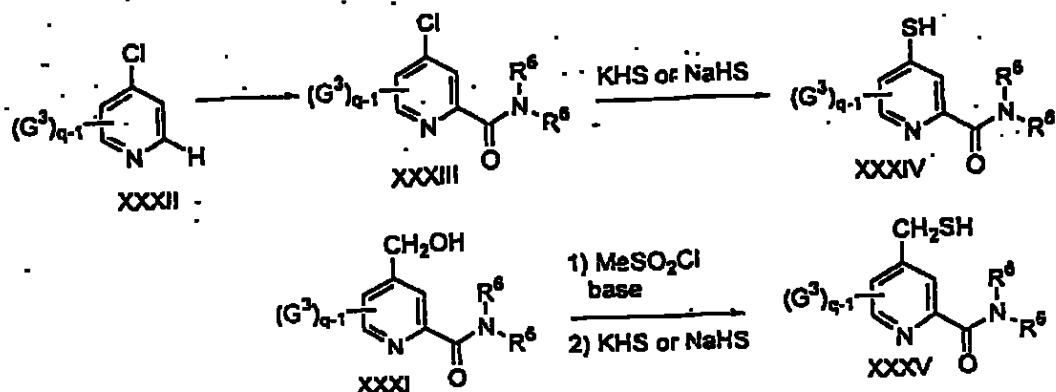
convenientemente a través de una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el método G. Por lo tanto los métodos descriptos en Martin, I.; Anvelt, J.; Vares, L.; Kuehn, I.; Claesson, A. Acta Chem. Scand. 1995, 49, 230-232 o aquellos de los métodos A o B precedentes mediante sustitución del 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 descripto 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.

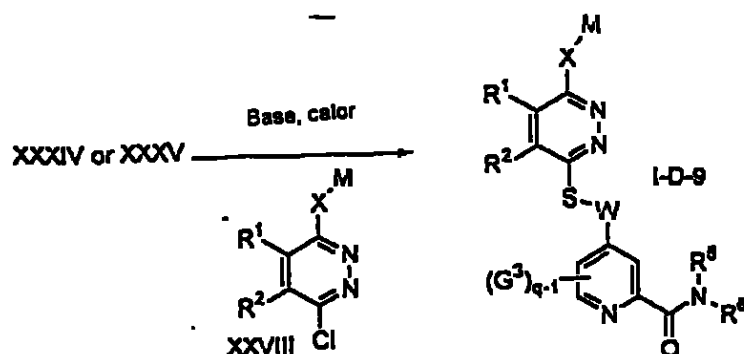
Método G



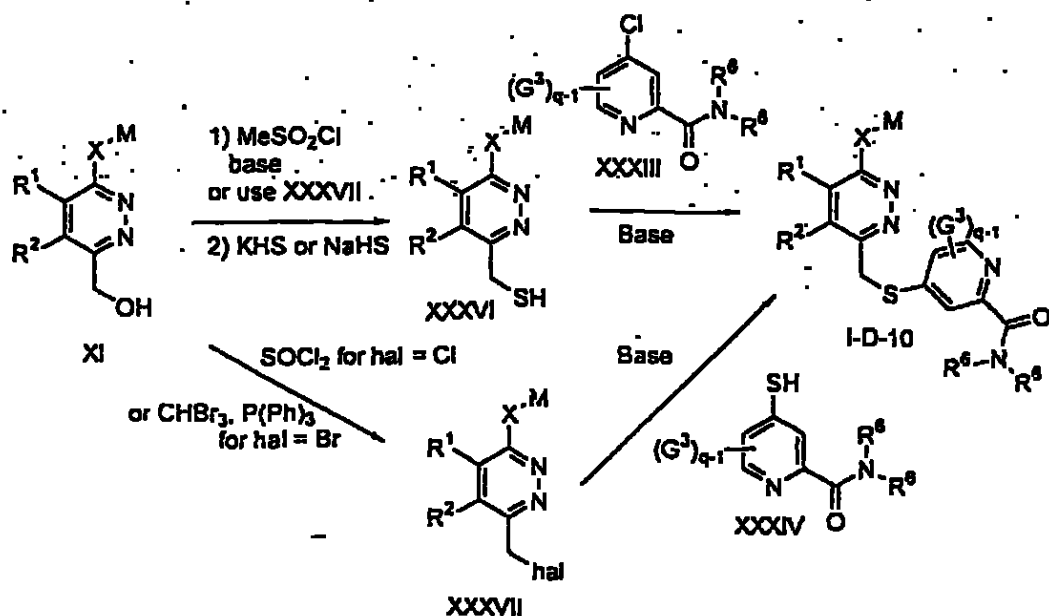
Método General H - Los compuestos de la invención que tienen la fórmula I-D-9 en la cual R^1 , R^2 , M, X, R^6 y G^3 son tal como se han definido previamente y W es un enlace o $-CH_2-$ se preparan convenientemente a través de una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el método H. Este método es especialmente útil cuando q es 1 y XXXII es 4-cloropiridina. Alternativamente, otras 4-halopiridinas tales como 4-fluorpiridina 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



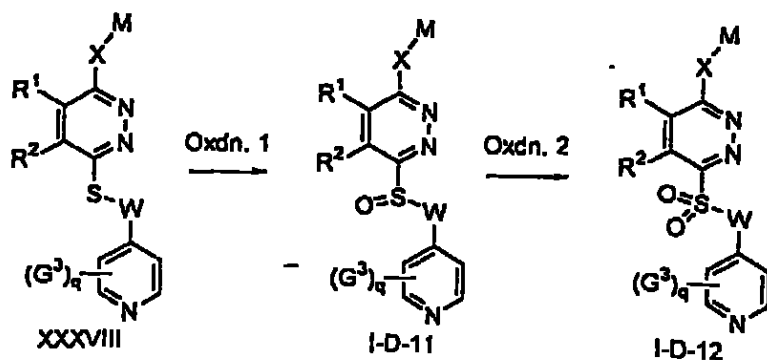


Método General I – Los compuestos de la invención que tienen la fórmula I-D-10 en la cual R^1 , R^2 , M , X , R^6 , q , y G^3 se definen como anteriormente, se preparan convenientemente a través de una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el Método I. Por lo tanto el alcohol de fórmula 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.



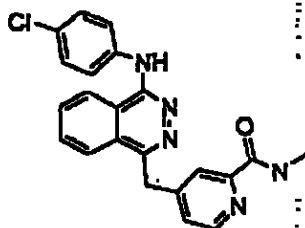
Método General J – Los compuestos de la invención que tienen la fórmula I-D-11 ó I-D-12 en la cual R^1 , R^2 , M, X, W y G^3 son tal como se han definido precedentemente y un sulfóxido o sulfona dentro de la estructura se preparan convenientemente mediante una secuencia de reacción tal como la que se muestra en el método J. La reacción de los compuestos de esta invención que contienen un grupo tio como parte de un sustituyente G^1 , G^3 , o G^4 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



EXPERIMENTAL:

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

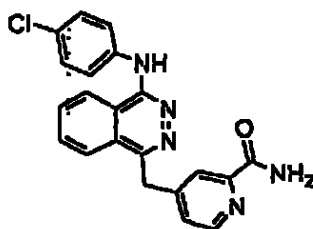


A un frasco de tres cuellos, cargado con 1-(4-cloroanilino) 4-[(2-metil-4-piridil]metil]ftalazina (para la preparación ver Novartis patente WO98/35958, 11.02.98) (0,828 g, 2,39 mmol) en N-metilformamida anhidra (4,8 mL) se le agregó ácido sulfúrico concentrado (0,12 mL, 2,39 mmol) y heptahidrato de sulfato 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

metanol proporcionó 0,165 g (0,404 mmol, 17% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ^1H -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 ($M+H$) $^+$, calc. 403; TLC (1:4:15 v/v metanol-acetona-diclorometano) $R_f = 0.74$.

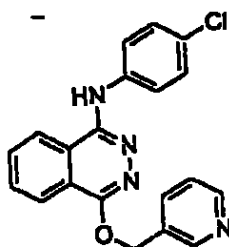
Ejemplo 2: Preparación de amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]piridin-2-il carboxílico



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%).

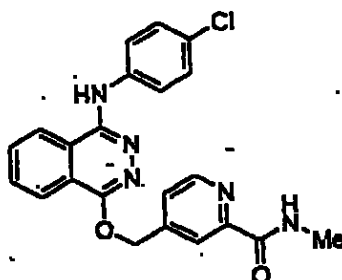
^1H -RMN (DMSO- d_6) 9.27 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 7.6$, 1H), 8.49 (d, $J = 4.5$, 1H), 8.12 (d, $J = 7.7$, 1H), 8.06 (amplio, 1H), 7.90 a 8.00 (m, 5H), 7.59 (amplio, 1H), 7.53 (dd, $J = 5.0$, 1.5, 1H), 7.37 (d, $J = 8.7$, 2H), 4.66 (s, 2H); EM ES 390 ($M+H$) $^+$, calc. 389; TLC (1:4:15 v/v metanol-acetona-diclorometano)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

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

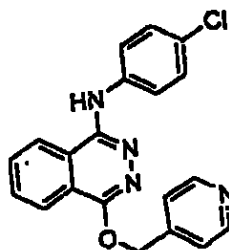


Un frasco de fondo redondo, seco, de 50 mL se equipó con una barra agitadora y entrada de argón. El frasco se cargó con 1-cloro-4-(4-clorofenilamino)-ftalazina (r.D.Haworth and S. Robinson, J. Chem. Soc. 1948, pp. 777-782)(2,000 g; ~6,12 mmol), 3-piridil-carbinol (Aldrich)(10,02 g, 91,85 mmol), y DBU (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



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



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): $R_f=0,26$.

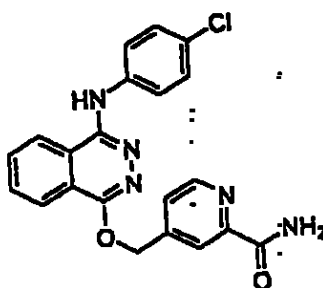
Etapas 2:

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

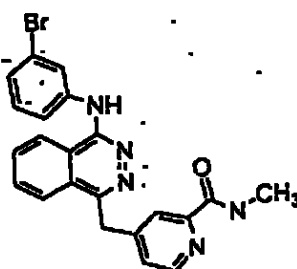
cromatografía con gel de sílice (100% de diclorometano→10% de acetona/diclorometano) para dar el compuesto limpio deseado en forma de un sólido de color tostado (64 mg, 0,152 mmol; rendimiento 9%). TLC (10% de acetona/diclorometano): $R_f=0,38$.

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

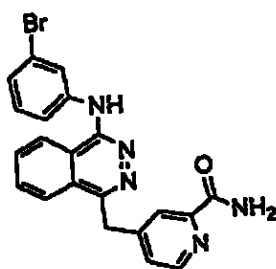


El procedimiento usado para la preparación del ejemplo 1 se usó para

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 ($\text{DMSO}-d_6$): 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) $R_f = 0.37$.

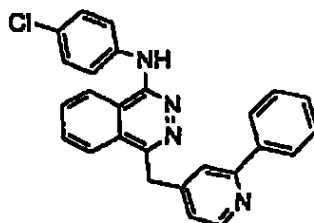
Ejemplo 7: Preparación de amida de ácido 4-[4-(3-bromofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]-piridin-2-il carboxílico



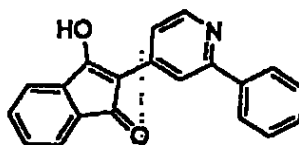
Se usó el procedimiento empleado para la preparación del ejemplo 1, pero reemplazando N-metilformamida con formamida, para preparar el compuesto del título (0,059 g, 0,13 mmol, rendimiento 10,6%) a partir de 1-(3-bromoanilino) 4-[(2-metil-4-piridil)metil]ftalazina (para la preparación ver la patente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

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 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) $R_f = 0.59$.

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



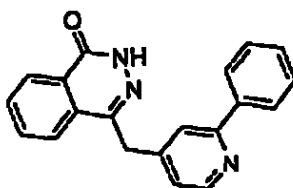
Etapla 1: Preparación de 2-(2-fenilpiridin-4-ilidino)indan-1,3-diona



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 reflujo 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) $R_f = 0.32$.

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.

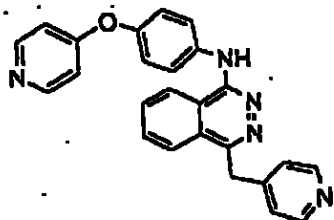
Etapa 3:

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

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), 8.45 (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

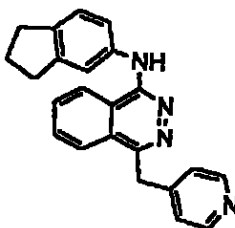


Una mezcla de 1-cloro-4-(4-piridilmetil)ftalazina (para la preparación ver la patente de Novartis WO98/35958, 11.02.98) (0,540 g, 2,11 mmol) y 4-(4-aminofenoxi)piridina (1,18 g, 6,33 mmol) en 1-butanol anhidro (8,4 mL) se agitó bajo argón a 130°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se apagó con

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 (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) $R_f = 0.08$.

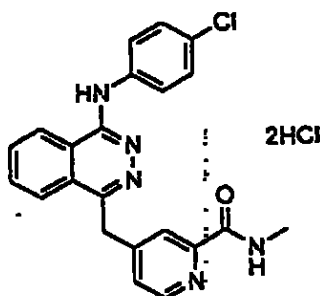
Ejemplo 10: Preparación de 1-(indan-5-ilamino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina



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 (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) $R_f = 0.20$.

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

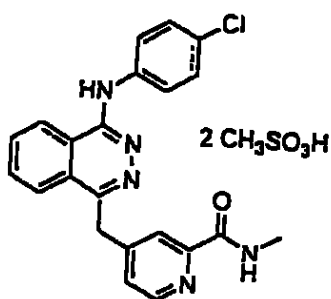


Un frasco de fondo redondo de 50 mL, se equipó con barra agitadora. Al frasco se le agregó BAY 50-9193 (250 mg, 0,62 mmol) en MeOH caliente (10 mL). Se agregó por goteo HCl en MeOH (3,8 N) hasta que la solución fue de pH 2. La solución se concentró hasta la mitad de volumen mediante evaporación giratoria. 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 C₂₂H₂₂N₅OCl₂·0.5H₂O: C 54.39, H 4.36, N 14.42, Cl 21.89; hallado C 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



Se equipó un frasco de fondo redondo de 50 mL con una barra agitadora. Al frasco se le agregó BAY-50-9193 (250 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: $(\text{M}+\text{H})^+ = 404$; TLC (diclorometano-acetona, 90:10): $R_f = 0.45$; Anal. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2\text{Cl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ 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

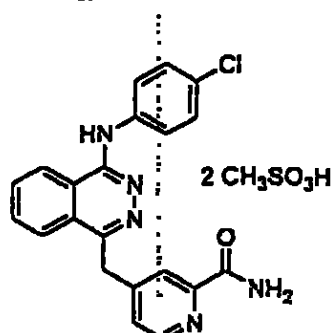
Se equipó un frasco de fondo redondo de 50 mL con una barra agitadora. Al frasco se le agregó BAY-50-9323 (250 mg, 0,16 mmol) en MeOH caliente (10 mL). Se agregó por goteo HCl en MeOH (3,8N, ~2 mL) hasta que la solución fue de pH 2. La solución se concentró hasta mitad de volumen por evaporación

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;

$^1\text{H RMN}$

(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, $J=7.7$, 2H, 6H), 4.78 (s, 2H); ES EM ($M+H$) $^+$ = 390; TLC (diclorometano-acetona, 95:5); R_f = 0.44; Anal. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{OCl}_3$. 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.

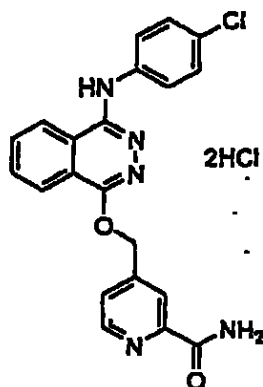
Ejemplo 14: Preparación de dimetansulfonato de amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-ilmetil]piridin-2-il carboxílico



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; $^1\text{H RMN}$ (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),

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 $C_{23}H_{24}N_5O_7S_2Cl \cdot 1.5H_2O$ 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.

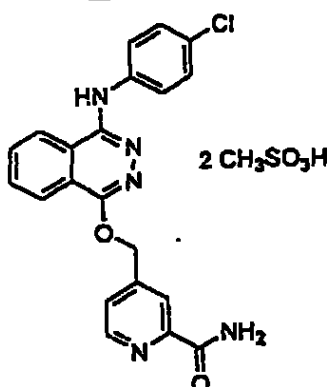
Ejemplo 15: Preparación de diclorhidrato de amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-iloximetil]piridin-2-il carboxílico



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- d_6) 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: $C_{21}H_{18}N_5O_2Cl_2 \cdot 0.8H_2O$ 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.

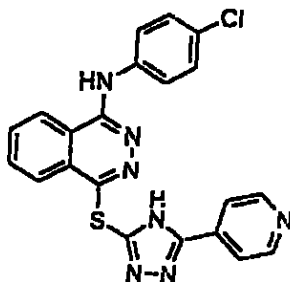
Ejemplo 16: Preparación de dimetansulfonato de amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-iloximetil]piridin-2-il carboxílico



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;

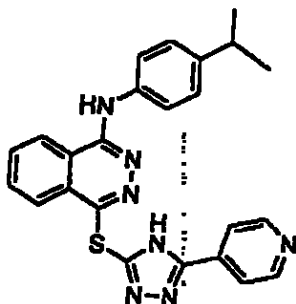
¹H RMN (DMSO-d₆) 11.23 (s, 1H), 8.81 (d, J = 9.2, 1H), 8.61 (d, J = 4.8, 1H), 8.43 (d, J = 9.2, 1H), 8.24-8.32 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 1.5, 5.1, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 9.0, 18.9 Hz, 4H), 5.66 (s, 2H), 2.37 (s, 6H); ES EM (M+H)⁺ = 406; TLC (diclorometano-acetona, v, 95:5); R_f = 0.195; Anal. calc. para C₂₃H₂₄N₃O₃S₂Cl·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.

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



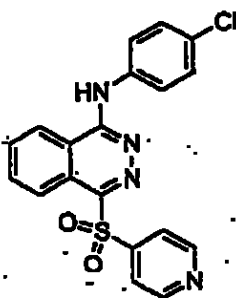
Una mezcla de clorhidrato de 1-cloro-4-(4-clorofenilamino)ftalazina (R.D.Haworth and S. Robinson, J. Chem. Soc. 1948, pp. 777-782)(275 mg; 0,84 mmol), 5-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-3-tiol (303 mg, 1,67 mmol); diisopropiletilamina (3 ml) y dimetilformamida (3 ml) se calentó a 100°C bajo atmósfera de 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).

Ejempl 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).

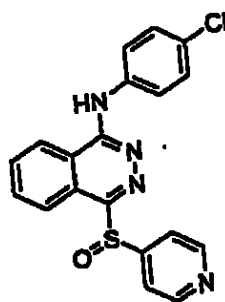
Ejemplo 19: Preparación de 1-(4-clorofenilamino)-4-(4-piridilsulfonil)ftalazina



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

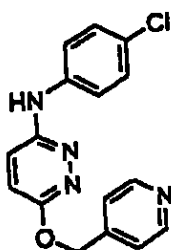
un gradiente de cloruro de metileno puro, hasta 50% de acetona en cloruro de metileno para obtener 1-(4-clorofenilamino)-4-(4-piridiltio)ftalazina. El intermediario tioéter puede agitarse como solución en ácido acético a medida que se agrega 30% de peróxido de hidrógeno acuoso en pequeñas porciones hasta 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



Seguendo 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

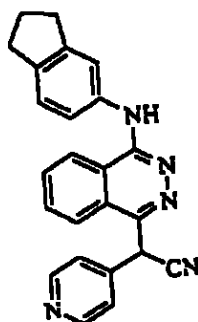


Etapla 1: A una mezcla de 3,6-dibromo-piridazina (500 mg, 2,10 mmol, para la preparación ver Pwdrali et al.; J. Org. Chem.; 23, 1958; 778) y 4-piridilcarbonil (229 mg, 2,10 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) a 0°C bajo argón, se agregó hidruro de sodio (302 mg, 12,6 mmol). La mezcla de reacción 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 acetato de etilo (10 mL), se lavó

con salmuera y la capa orgánica se secó sobre (NaSO₄), 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-d₄), 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 (M+H)⁺, 315 (M+3H)⁺, 316 (M+4H)⁺, calculado 312; TLC (5:95 v/v metanol-cloruro de metileno) R_f = 0,2.

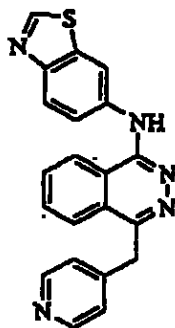
Ejemplo 22: Preparación de 1-(4-indan-5-ilamino)-4-(4-piridilcianometil)ftalazina



Etapas: Etapa 1: clorhidrato de 4-piridilacetónitrilo (5,00 g, 32,3 mmol) en 40 mL de THF se sonizó 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 NH₄Cl fría. El sólido resultante de color rojo se filtró, se lavó con H₂O y se secó para dar 4,4 g de 1-cloro-4-(4-piridilcarbometil)ftalazina (65%); p.f. 265°C (desc); ¹H RMN (CDCl₃) δ 6,00 (s, 1H), 7,39-8,60 (m, 8H); LC/EM MH⁺ 281,4.

Etapla 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.

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

fosfotirosina mediante la incubación con 100 μ l de una solución de 3', 3'', 5, 5', tetrametilbencidina (Kirkegaard and Perry, TMB Microwell I Componente sustrato de peroxidasa). Se interrumpió el desarrollo de color mediante adición de 100 μ l 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

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

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:

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

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 móridos 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 móridos 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 2×10^5 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.

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:

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

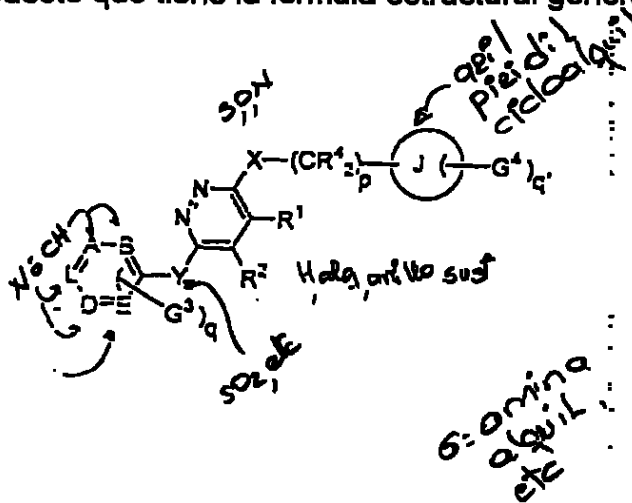
Ambos ejemplos, el 1 y el 2, mostraron significativa actividad en este ensayo a 30, 100 y 300 mg/kg po sid con > 50% inhibición de contenido total de hemoglobina de la muestras de Matrigel a partir de animales dosificados versus los animales con vehículo de control.

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.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto 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:

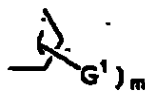
1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada:



en:la cual

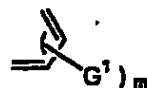
$$R^1 \vdash R^2.$$

- i) representan independientemente H o alquiler 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



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

dónde

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;
- 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-alcoilamino 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-dialquilamino 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;
- $-OR^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- 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 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;
- $-CHO$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-NR^3CO_2R^6$;
- $-NR^3CON(R^6)_2$;

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

- $-(CR^4_2)_n-S(O)_p-(\text{heteroarilo de 5 miembros})-(CR^4_2)_s-$;
- $-(CR^4_2)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4_2)_s-$;

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 las condiciones de que

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

- $-\text{OR}^6$;
- $-\text{SR}^6$;
- $-\text{S(O)}\text{R}^6$;
- $-\text{S(O)}_2\text{R}^6$;
- $-\text{OCOR}^6$;
- $-\text{COR}^6$;
- $-\text{CO}_2\text{R}^6$;
- CH_2OR^3 ;
- $-\text{CON(R}^6)_2$;
- $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^6)_2$;
- $-\text{NO}_2$;
- $-\text{CN}$;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heterociclilo saturado opcionalmente sustituido;
- heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-\text{S(O)}_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-\text{S(O)}_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);
- $-\text{OCON(R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{NR}^3\text{CON(R}^6)_2$;

J es un anillo seleccionado del grupo que consiste en

- arilo;
- piridilo; y

- cicloalquilo;

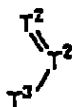
q' representa la cantidad de sustituyentes G^4 en el anillo J y es 0, 1, 2, 3, 4, o 5, y las porciones G^4 están seleccionados del grupo que consiste de

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

- alquilamino sustituido con carboxi;
- alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con fenilalcóxicarbonilo 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);
- $-\text{CHO}$;
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;

- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$
- puentes formadores de anillos fusionados unidos a conectando posiciones adyacentes del anillo J, donde dichos anillos tienen las estructuras:

a)



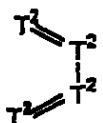
en la cual

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)



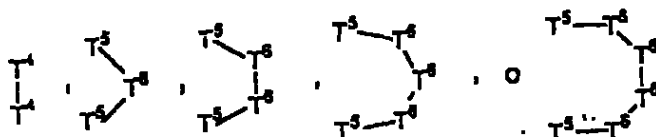
en la cual

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)



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;

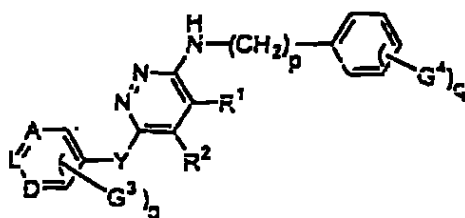
y con las condiciones adicionales de que:

- 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.

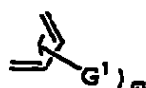
2. Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada



en la cual

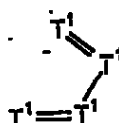
R^1 y R^2 :

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

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- 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 hidroxilo;
- alquilamino sustituido con carboxi;
- 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);

- 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

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

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;

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

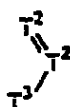
- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;

- 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;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-CH_2OR^3$;
- $-NO_2$;

- -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)



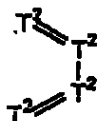
en la cual

cada 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 a través de los átomos terminales T^2 y T^3 ;

b)



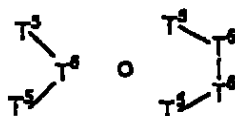
en la cual

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)



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:

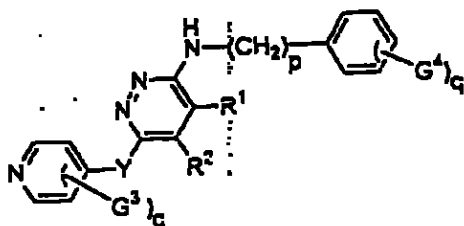
- en G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , cuando dos grupos R^6 son cada uno alquilo y están situados en el mismo átomo N, pueden estar ligados mediante un enlace, un O, un S, o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5-7 átomos en el anillo;

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, hidroxí, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado,

alcanoiilo 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.

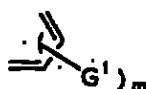
3. Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada



en la cual

R^1 y R^2 :

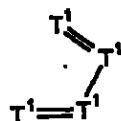
i) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



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



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;
- 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;
- 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;

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

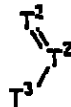
las porciones G^4 están seleccionadas del grupo que consiste en

- $-N(R^5)_2$;
- 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;

- $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-\text{S}(\text{O})_p$ (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

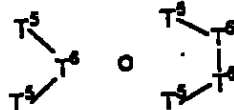
cada T^2 representa independientemente N, CH, o CG^4 ;

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

- i) el puente que comprende los átomos T⁵ y T⁶ puede contener un máximo de dos heteroátomos O, S o N; y
- ii) en un puente que comprende los átomos T⁵ y T⁶ cuando un grupo T⁵ y un grupo T⁶ son átomos O, o dos grupos T⁶ son átomos O, dichos átomos O están separados mediante por lo menos un átomo de carbono;

y con las condiciones adicionales de que G¹, G², G³ y G⁴, cuando dos grupos R⁶ son cada uno alquilo y están situados en el mismo átomo N pueden estar ligados mediante un enlace, un O, un S o NR³ 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, -CO₂R³, -CON(R⁶)₂, nitro y ciano o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga del mismo.

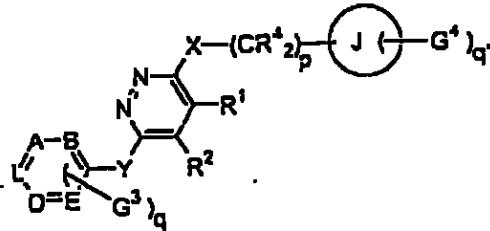
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, y un portador farmacéuticamente aceptable.

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 *

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.

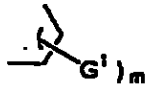
7. Un compuesto que tiene la fórmula estructura generalizada



en la cual

R¹ y R²:

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



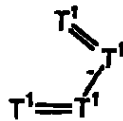
en la cual la adhesión se logra a través de los átomos de carbonos terminales;

- iii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



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 T¹ y N y los otros son CH₂ y la adhesión se logra a través de los átomos terminales; y

donde

m es 0 o un número de 1 – 4; y

G¹ es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- -N(R⁶)₂;
- -NR³COR⁶;
- 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 carboxí;
- 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 carboxí;
- alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con fenilalcóxicarbonilo inferior;
- -OR⁶;
- -SR⁶;
- -S(O)R⁶;
- -S(O)₂R⁶;
- alcóxi inferior halogenado;
- alquiltio inferior halogenado;
- alquilsulfonilo inferior halogenado;
- -OCOR⁶;
- -COR⁶;
- -CO₂R⁶;

- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;
- $-\text{NO}_2$;
- $-\text{CN}$;
- 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;
- $-\text{S}(\text{O})_p(\text{heteroarilo opcionalmente sustituido})$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-\text{S}(\text{O})_p(\text{heteroarilalquilo opcionalmente sustituido})$;
- $-\text{CHO}$;
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$;

R^3 es H o alquilo inferior;

R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en

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

donde

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

2; y

G2 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON(R}^6\text{)}_2$, y $-\text{CH}_2\text{N(R}^6\text{)}_2$;

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

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

A y D representan independientemente N o CH;

B y E representan 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 0, 1, o 2;

G^3 está seleccionado del grupo que consiste en

- $-\text{NR}^3\text{COR}^6$;
- alquilo carboxi substituido;
- alquilo alcóxicarbonil inferior substituido;
- $-\text{OR}^6$;
- $-\text{SR}^6$;
- $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$;

- -OCOR⁶;
- -COR⁶;
- -CO₂R⁶;
- -CH₂OR³;
- -CON(R⁶)₂;
- -S(O)₂N(R⁶)₂;
- -NO₂;
- -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(heteriarilalquilo opcionalmente sustituido);
- -OCON(R⁶)₂;
- -NR³CO₂R⁶;
- -NR³CON(R⁶)₂;

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 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 hidroxilo;
- alquilo sustituido con ciano;
- alquilo sustituido con carboxilo;
- 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 hidroxilo;
- alquilamino sustituido con ciano;
- alquilamino sustituido con carboxilo;

112

- 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;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-CH_2OR^3$;
- $-NO_2$;
- $-CN$;
- amidino;
- guanidino;
- sulfo;
- $-B(OH)_2$;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heterociclilo saturado opcionalmente sustituido;
- heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- $-OCO_2R^3$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p(\text{heteroarilo opcionalmente sustituido})$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p(\text{heteroarilalquilo opcionalmente sustituido})$;
- $-CHO$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-NR^3CO_2R^6$;
- $-NR^3CON(R^6)_2$;
- puentes formadores de anillos fusionados unidos y conectando posiciones adyacentes el anillo J, donde dichos puentes tienen las estructuras

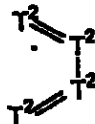
a)



en la cual

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

b)

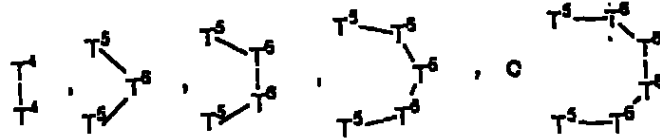


en la cual

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

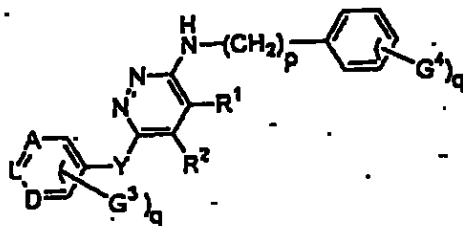
y con las condiciones adicionales de que:

- 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, 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 o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada



- 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;
- $-OR^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- 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);
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);

R^3 es H o alquilo inferior;

118

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

- alquilenos inferiores, opcionalmente sustituido por OH o OAcilo;
- $-CH_2-O-$;
- $-CH_2-S-$;
- $-CH_2-NH-$;
- $-O-$;
- $-S-$;
- $-NH-$;
- $-(CR_2)_nS(O)_p$ -(heteroarilo de 5 miembros)- $(CR_2)_s$;
- $-(CR_2)_n-C(G^2)(H)-(CH_2)_s$;

donde

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

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

- $-CH_2N(R^6)_2$;
- $-O-CH_2-$;
- $-S(O)-$;
- $-S(O)_2-$;
- $-SCH_2-$;

119

- $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$;
- $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$; 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 0, 1, o 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*;

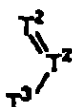
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- -S(O)_p(heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- -S(O)_p(heteriarilalquilo opcionalmente sustituido);

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(R⁶)₂;
- -NR³COR⁶;
- halógeno;
- alquilo;
- alquilo sustituido con halógeno;
- alquilo sustituido con hidroxilo;
- alquilo sustituido con carboxilo;
- 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-alcánolamino inferior;
- alquilamino sustituido con hidroxilo;
- alquilamino sustituido con ciano;
- alquilamino sustituido con carboxilo;
- alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con fenilalcóxicarbonilo inferior;
- -OR⁶;

- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$;
- 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;
- $-S(O)_p(\text{heteroarilo opcionalmente substituido})$;
- heteroarilalquilo opcionalmente substituido;
- $-S(O)_p(\text{heteroarilalquilo opcionalmente substituido})$;
- puentes formadores de anillos fusionados unidos y conectando posiciones adyacentes del anillo fenilo, donde dichos puentes tienen las estructuras

a)



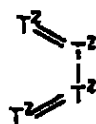
en la cual

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

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

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

b)



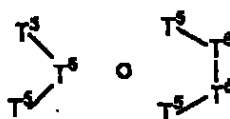
en la cual

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 ;

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;

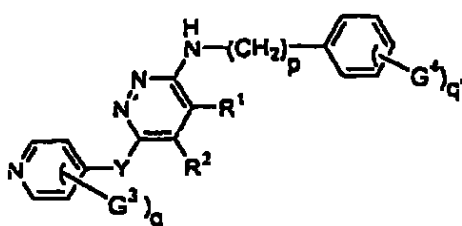
y con las condiciones adicionales de que:

- 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, hidroxí, alcóxi 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



en la cual

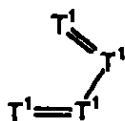
R^1 y R^2 :

- 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 G^1 está situado en un átomo no terminal del puente; o

- ii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



donde uno de los miembros 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 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;
- 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;
- 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;
- $-CH_2O$;
- $-S$;
- $-NH$;
- $-S(O)_p$ -(heteroarilo de 5 miembros)-;
- $-C(CN)(H)$;

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

q es 0 o 1;

G^3 está seleccionado del grupo que consiste en

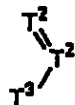
- $-NR^3COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-S(O)_2N(R^6)_2$;

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;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;

- $-\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;
- $-\text{NO}_2$;
- $-\text{CN}$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-\text{S}(\text{O})_p(\text{heteroarilo opcionalmente sustituido})$;
- heteroarilalquiloxi 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

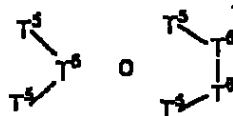
a)



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 ; yla 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 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, hidroxí, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, $-CO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, nitro, y ciano;

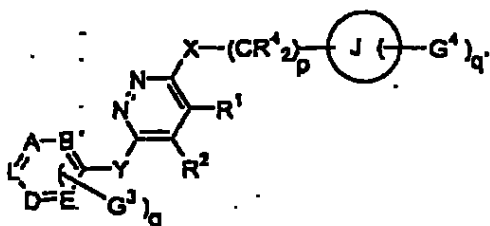
o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

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.

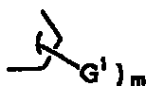
13. Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada



en la cual

R^1 y R^2 :

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



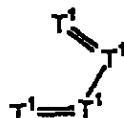
en la cual la adhesión se logra a través de átomos de carbono terminales;

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;

- 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 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;

- 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;
- $-\text{S}(\text{O})_p(\text{heteroarilalquilo opcionalmente sustituido})$;
- $-\text{CHO}$;
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;

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

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

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

- alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcoxicarbonilo 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;
- $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquiloxi 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

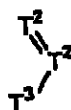
- arilo;
- piridilo; y
- cicloalquilo;

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

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

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

a)



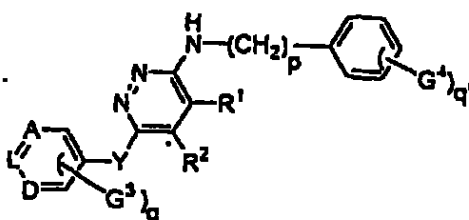
- i) cuando un T^4 es O, S, o NR^3 , el otro T^4 es CR^4G^4 o $C(R^4)_2$;
- ii) un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 puede contener un máximo de dos heteroátomos O, S, o N; y
- iii) en un puente que comprende átomos T^5 y T^6 cuando un T^5 es O, el otro T^5 es CR^4G^4 , $C(R^4)_2$ o NR^3 ;
- 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 átomos 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, hidroxil, 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.

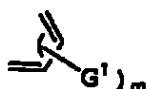
14. Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada



en la cual

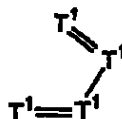
R^1 y R^2 :

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 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 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;
- 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;

N/

- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p(\text{heteroarilo opcionalmente sustituido})$;
- heteroarilalquiloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p(\text{heteroarilalquilo opcionalmente sustituido})$;

R^3 es H o alquilo inferior;

R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- H;
- alquilo inferior;
- arilo opcionalmente sustituido;
- 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;
- $-CH_2-O-$;
- $-CH_2-S-$;
- $-CH_2-NH-$;
- $-O-$;
- $-S-$;
- $-NH-$;
- $-(CH_2)_n-S(O)_p(\text{heteroarilo de 5 miembros})-(CH_2)_s-$;
- $-(CH_2)_n-C(G^2)(H)-(CH_2)_s-$;

donde

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

G^2 está 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;

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;
- $-NR^3COR^6$;
- $-OR^6$;
- $-SR^6$;

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

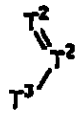
q' representa la cantidad de sustituyentes G^4 en el anillo fenilo y es 0, 1, 2, ó 3;

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)



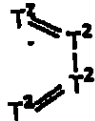
en la cual

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)



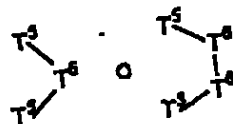
en la cual

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)



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:

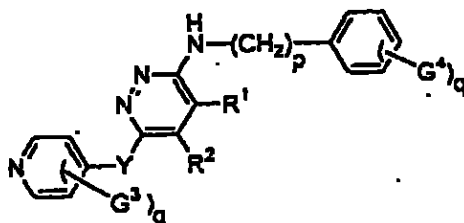
- i) un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 puede contener un máximo de dos heteroátomos O, S, o N, y
- ii) un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 cuando un T^5 es O, el otro T^5 es S, CHG^4 , CH_2 o NR^3 ;
- iii) en un puente que comprende los átomos T^5 y T^6 cuando un grupo T^5 y un grupo 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 substituyentes 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, 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 :

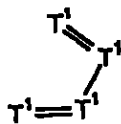
i) forman conjuntamente un puente que tiene la estructura



en la cual la 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



en la cual no de los miembros de anillo T^1 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

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 en

- alquileno inferior, opcionalmente sustituido con OH;
- $-CH_2O-$;

- -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 0, 1, 2 ó 3;

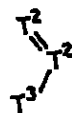
y

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);

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

a)



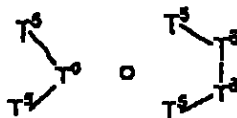
en la cual

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

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

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

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:

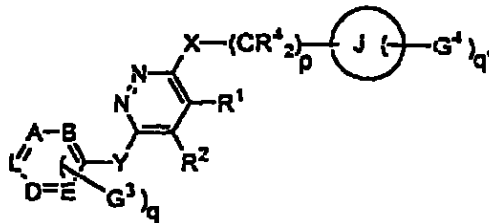
- a) metilamida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-metil]piridin-2-il carboxílico;
- b) amida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-metil]piridin-2-il carboxílico;
- c) 1-(4-clorofenilamino)-4-(3-piridilmetoxi)ftalazina;
- d) metilamida de ácido 4-[4-(4-clorofenilamino)ftalazin-1-iloximetil]piridin-2-il 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;

- 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

RESUMEN

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.

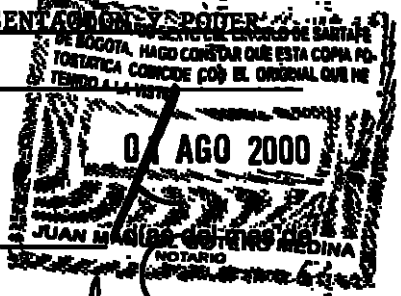


CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No. 1040

EL CONSULADO DE COLOMBIA
CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de PATRICK O. HATCHETT.
quien el día 19 DE ABRIL DEL 2000
desempeñaba las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES DEPARTAMENTO DE ESTADO.
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con REPRESENTACION Y PODER



Dado en Washington, D.C. a los VEINTICINCO (25)
ABRIL. del año dos mil (2000)

Pagado Impuesto de Timbre 7=
Pagado Derecho Consular 15=
Total 22=

[Signature]
JACQUELINE ESPITIA ARIAS
Vicecónsul

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

MINISTERIO DE DEFENSA
EXTERIORES

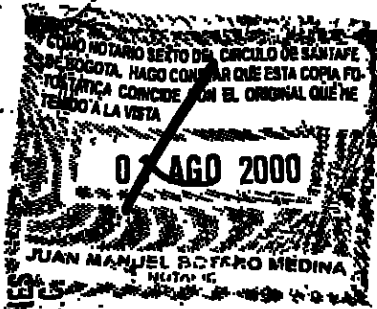
27163521

JAGUILLER CIPITIA
CORRAL FERRER ARRECEBEN
RUCUNYEN DESEMPENA
LAS FUERZAS ARMADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 JUN - 7 A - 143

ALFE DE LEY VACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



[Handwritten signature]

00034295-4
United States of America

9597
5726

7/55

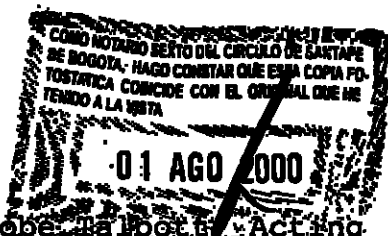


DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:



I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the State(s) of Connecticut, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit.*



In testimony whereof, I, Strobe Talbott, Acting Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed, and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this nineteenth day of April, 2000.

Strobe Talbott

Acting Secretary of State

By

Peter J. Hurvitz

Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHXIV, Stat. of
Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22
USC 2657; 22 USC 2651a; 5 USC
301; 28 USC 1733 et. seq.; 8 USC
1443(f); RULE 44 Federal Rules of
Civil Procedure.

**For the contents of the annexed document, the Department assumes no responsibility*
This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

156

**STATE OF CONNECTICUT
OFFICE OF THE SECRETARY OF THE STATE**

I, **SUSAN BYSIEWICZ**, Secretary of the State of Connecticut and keeper of the seal thereof,

DO HEREBY CERTIFY, that DEBORAH COLLINS, was duly elected or appointed to the office of ASSISTANT CITY AND TOWN CLERK, for the town of WEST HAVEN in the County of NEW HAVEN in said state, for the term of DECEMBER 5, 1999 to DECEMBER 2, 2001;

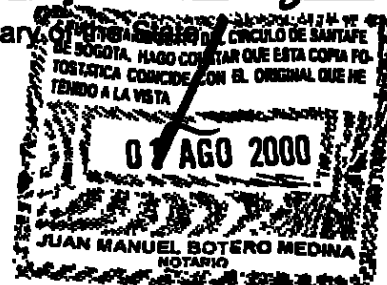
and that to his/her acts and attestations as such, full faith and credit are and ought to be given in and out of Court.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the Great Seal of the State of Connecticut, at Hartford, on April 14, 2000.



Susan Bysiewicz

Secretary of the State



STATE OF CONNECTICUT
COUNTY OF New Haven

West Haven

157

I, Deborah Collins Asst. Clerk of the Town of West Haven

in said County, do hereby certify that Elaine Porter
by and before whom the foregoing (or annexed) acknowledgment was taken, was at the time of taking the same
a notary public (or other officer) residing (or authorized to act) in said County, and was authorized by the laws
of said State to take and certify acknowledgments in said State, and, further, that I believe that the signature to
the certificate of acknowledgment is genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the State and Town this

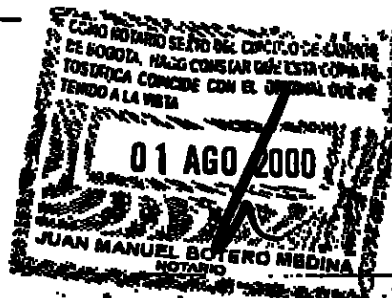
13th day of April 1900 2000

Deborah Collins
Asst. Town Clerk

ADKINS FORM 223

Subscribed and sworn to before me this 10th day of April, 2000.

Elaine Porter
ELAINE PORTER
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES JUNE 30, 2001



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA B, COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

BAYER CORPORATION

of/domiciliado (s) en 100 BAYER ROAD, PITTSBURGH, PENNSYLVANIA 15205,
UNITED STATES OF AMERICA

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan suscribir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and measures of the judicial and administrative suits relating to those matters, and before the courts, by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may execute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy 11th day of April, 2000.

In/en West Haven, Connecticut, United States of America

Signature

Name: Jeffrey M. Greenman
Title: Vice President, Patents and Licensing

Firma

CAVELIER ABOGADOS
(Minuta No. 12.1.1.2.6.USA)

Subscribed and sworn to before me this 11th day of April, 2000.

ELIANE FORTNER
NOTARY PUBLIC

MY COMMISSION EXPIRES JUNE 30, 2001

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0806001 del inglés al español de los sellos y autenticaciones que aparecen en el documento de poder otorgado por BAYER CORPORATION, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

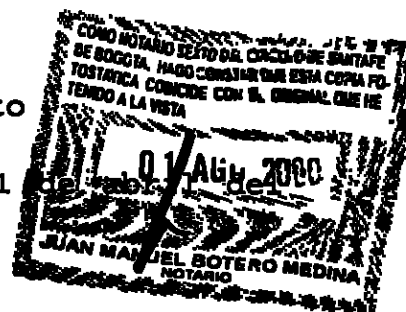
Documento escrito en inglés y español por medio del cual BAYER CORPORATION, otorga poder a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ y GERMÁN CAVELIER. Dado y firmado el 11 de abril del 2000 en West Haven, Connecticut, Estados Unidos de América (firmado) Jeffrey M. Greeman

Nombre: Jeffrey M. Greenman

Cargo: Vicepresidente, Patentes y Licenciamiento

Suscrito y juramentado en mi presencia hoy 11 de abril del 2000. (firmado) ELAINE PORTER, Notario Público

(Sello notarial en tinta y sello notarial en relieve)



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en inglés y en español referente a la existencia legal de la sociedad BAYER CORPORATION y su representante autorizado Jeffrey M. Greenman, expedida el 12 de abril del 2000 en West Haven, Connecticut, Estados Unidos de América

Suscrito y juramentado en mi presencia hoy 10 de abril del 2000. (firmado) ELAINE PORTER, Notario Público

(Sello notarial en tinta y sello notarial en relieve)

(Aparece escudo impreso)

ESTADO DE CONNECTICUT

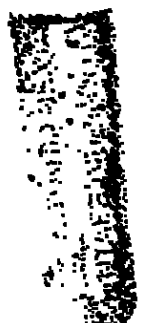
]

declaración juramentada

West Haven

CONDADO DE New Haven

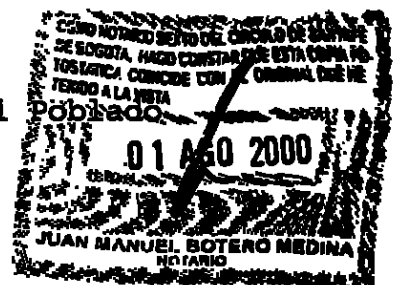
Yo, Deborah Collins, Subsecretario de la ciudad de West Haven en dicho condado, por medio del presente certifico que Elaine Porter por quien ante quien se hizo el reconocimiento anterior (anexo), era en el momento de hacerlo un notario público (u otro funcionario) residente (o autorizado para actuar) en dicho Condado y estaba autorizado por las leyes de dicho Estado para hacer y certificar reconocimientos en dicho Estado. Certifico además que creo que la firma en dicho certificado de reconocimiento es auténtica.



EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he estampado mi firma y el sello del estado y ciudad hoy 13 de abril del 2000.

(firmado) Deborah Collins, Subsecretaria del

(Aparece sello en relieve)



ADINKS FORMATO 223

ESTADO DE CONNECTICUT
OFICINA DEL SECRETARIO DE ESTADO

Yo, SUSAN BYSIEWICZ, Secretario del Estado de Connecticut y guardián de su sello,

POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO que DEBORAH COLLINS, fue debidamente electa o nombrada al cargo de SUBSECRETARIA DE CIUDAD Y DE PUEBLO, para la población de WEST HAVEN en el Condado de NEW HAVEN en dicho estado, por el período comprendido entre DICIEMBRE 5, 1999 y DICIEMBRE 2, 2001;

(Aparece adherido sello dorado)

y que se da y deberá darse plena fe y crédito a sus actos y testimonios como tales, tanto procesal como extraprocesalmente. En testimonio de lo cual, he estampado mi firma y el Gran Sello del Estado de Connecticut en Hartford el 14 de abril del 2000.
(firmado) Susan Bysiewicz, Secretaria del Estado

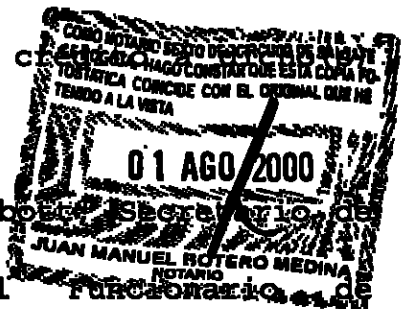
N° 00034295-4

Estados Unidos de America
(Aparece escudo)

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A todos aquellos a quienes los presentes llegaren, Saludos:

Certifico que el documento adjunto al presente se encuentra bajo el(los) Sello(s) del Secretario de Estado del Estado de Connecticut y que debe darse plena fe y crédito a los Sello(s).*

En testimonio de lo cual, yo, Strobe Talbott, Secretario de Estado Encargado, he hecho que el  Funcionario de Autenticaciones de dicho Departamento estampe el Sello del Departamento de Estado y suscriba en mi nombre este documento, en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, hoy diecinueve de abril del 2000.

(firmado) Strobe Talbott, Secretario de Estado

(Firmado) Patrick O. Hatchett, Funcionario Asistente de Autenticaciones Departamento de Estado.

*El Departamento no asume ninguna responsabilidad por el contenido del documento anexo.

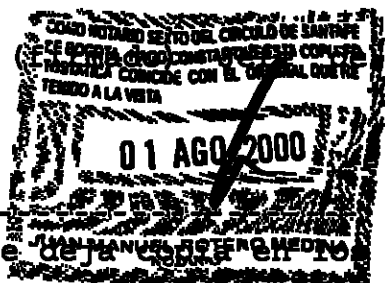
Este certificado no es válido si se le remueve o altera en cualquier forma.

(Sello en relieve del Departamento de Estado de los Estados Unidos de América)

(El formulario detalla las disposiciones legales bajo las cuales fue emitido e impreso)

N° 1040. EL CONSULADO DE COLOMBIA en Washington, D.C., Estados Unidos de América, certifica las funciones y firma de PATRICK O. HATCHETT, el 25 de abril del 2000. Pagado impuesto de timbre y derechos consulares. (firmado) JAQUELINE ESPITIA ARIAS, Vicecónsul

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santa Fe de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de JAQUELINE ESPITIA, el 07 de junio del 2000. N° 276352. Legalizaciones.



Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

Santa Fe de Bogotá, D.C., junio 08 del 2000

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 JUN -9 12:58

DEFINICIONES
SANTAFE DE BOGOTA DC.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

278511
JAIME GARAVITO
CUIA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTOS DESEMPENA
HABERSE INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR-
MA(S) PUESTA(S) POR
Jaime Garavito
IDENTIFICADOS CON C.D. No.(s)
AUTENTICO
SANTAFE DE BOGOTA 09 JUN. 2000



Nota:
los folios
163 Torjeta archivo propietarios
164-176 " " temático,
fueron retirados para archivo.

Octubre 13, 2000

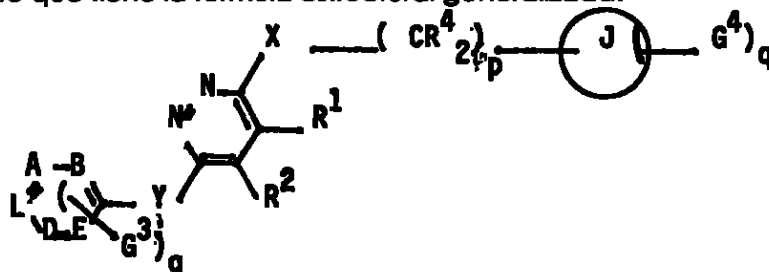
(21) **No. SOLICITUD:** (51) **INT. CL.:** **C07D 237/000**
(22) **FECHA DE PRESENTACIÓN:** (71) **SOLICITANTE:**
BAYER CORP.
(30) **PRIORIDAD:** SI
(31) **No. DE SOLICITUD:** (72) **INVENTOR(ES):**
09/371.322 1- Jacques P. DUMAS
2- Hella N. HATOUM-MOKDAD
(32) **FECHA DE PRESENTACIÓN:** 10- VIII- 1999 3- Teddy Kite JOE
4- Harold C. E. KLUENDER (*)
(33) **PAÍS:** US. (74) **APODERADO:**
EMILIO FERRERO

(54) **TÍTULO:** **PIRIDAZINAS SUSTITUIDAS Y PIRIDAZINAS FUSIONADAS**
CON ACTIVIDAD INHIBIDORA DE ANGIOGENESIS

(*) 5- Wendy LEE, 6- Dhanapalan NAGARATHNAN, 7- Robert N. SIBLEY, 8- Ning SU

(57) **RESUMEN:** **REIVINDICACIÓN:**

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada:



en la cual
R¹ y R²:

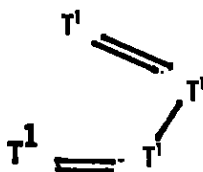
- i) representan independientemente H o alquilo inferior;
- ii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



- donde la adhesión se logra a través de los átomos de carbono terminales;
- iii) conjuntamente forman un puente que tiene la estructura



- 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 T¹ y N y los otros son CH, y la adición se logra a través de los átomos terminales; y
donde

m es 0 o un número entero de 1-4; y

G¹ es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- -N(R⁴)₂;
- -NR³COR⁴;
- 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-alcoilamino inferior;
- alquilo sustituido con hidroxí;
- alquilo sustituido con ciano;
- 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;
- -OR⁴;
- -SR⁴;
- -S(O)R⁴;
- -S(O)₂R⁴;
- alcoxi inferior halogenado;
- alquiltio inferior halogenado;
- alquilsulfonilo inferior halogenado;
- -OCOR⁴;
- -COR⁴;
- -CO₂R⁴;
- -CON(R⁴)₂;
- -CH₂OR³;
- -NO₂;
- -CN;
- amidino;
- guanidino;
- sulfo;
- -B(OH)₂;
- anillo opcionalmente sustituido;
- heteroanillo opcionalmente sustituido;
- heterociclio saturado opcionalmente sustituido;
- heterociclio insaturado opcionalmente parcialmente sustituido;
- -OCO₂R⁴;
- heteroaril alquilo opcionalmente sustituido;

129
165

- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido;
- $-CHO$;
- $-OCON(R^4)_2$;
- $-NR^3CO_2R^4$;
- $-NR^3CON(R^4)_2$;

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

- $-(CR^4_2)_n-S(O)_p$ (heteroarilo de 5 miembros) $-(CR^4_2)_s$;
- $-(CR^4_2)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4_2)_s$;

donde

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

G^2 está seleccionado del grupo que consiste en $-CN$, $-CO_2R^3$, $-CON(R^4)_2$, y $-CH_2N(R^4)_2$;

- $-O-CH_2$;
- $-S(O)-$;
- $-S(O)_2$;
- $-SCH_2$;
- $-S(O)CH_2$;
- $-S(O)_2CH_2$;
- $-CH_2S(O)-$; 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 las condiciones de que

- la cantidad total de átomos N en el anillo que contiene A, B, D, E y L es 1, 2 ó 3; y
- 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;
- $-NR^3COR^4$;
- alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- $-OR^4$;
- $-SR^4$;
- $-S(O)R^4$;
- $-S(O)_2R^4$;
- $-OCOR^4$;
- $-COR^4$;
- $-CO_2R^4$;
- CH_2OR^3 ;
- $-CON(R^4)_2$;
- $-S(O)_2N(R^4)_2$;
- $-NO_2$;
- $-CN$;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heterociclilo saturado opcionalmente sustituido;

150
166

- heterocíclico parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquiloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido),
- $-OCON(R^6)_2$;
- $-NR^3CO_2R^6$;
- $-NR^3CON(R^6)_2$;

J es un anillo seleccionado del grupo que consiste en

- arilo;
- piridilo; y
- 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

- $-N(R^6)_2$;
- $-N(R^3)COR^6$;
- 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-dialquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilo sustituido con hidroxí;
- alquilo sustituido con ciano;
- alquilo sustituido con carboxí;
- 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 hidroxí;
- alquilamino sustituido con ciano;
- alquilamino sustituido con carboxí;
- alquilamino sustituido con alcoxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con fenilalcovicarbonilo inferior;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-CH_2OR^3$;
- $-NO_2$;
- $-CN$;
- amidino;
- guanidino;
- sulfo;
- $-B(OH)_2$;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heterocíclico saturado opcionalmente sustituido;
- heterocíclico parcialmente insaturado 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);
- $-CHO$;
- $-CON(R^4)_2$;
- $-NR^3CO_2R^4$;
- $-NR^3CON(R^4)_2$;
- puentes formadores de anillos fusionados unidos a conectando posiciones adyacentes del anillo J. donde dichos anillos tienen las estructuras:



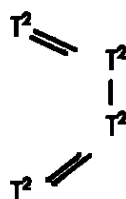
en la cual

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 a través de los átomos terminales T^2 y T^3 .

b)



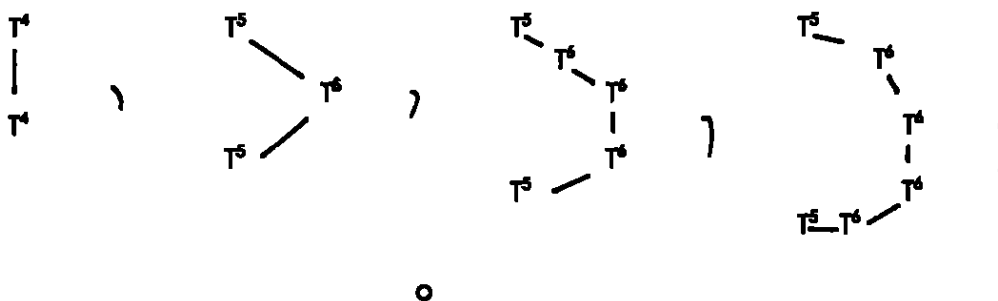
en la cual

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)



En la cuales

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

- cuando un T^4 es O, S o NR^3 , el otro T^4 es CR^4G^4 o $C(R^4)_2$;
- un puente que contiene los átomos T^5 y T^6 puede contener un máximo de dos heteroátomos O, S, o N; y
- 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,

- 182
168
- un S, o NR³ 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 portado 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, hidroxí, alcoxi inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, alcanoiloxi inferior, -CO₂R³, -CHO, -CH₂OR³, -OCO₂OR³-CON(R⁶)₂, -OCON(R⁶)₂, NR³CON(R⁶)₂, nitro, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, y ciano;
o una sal farmacéuticamente aceptable prodroga del mismo.

NOTA. FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD.

169

Expediente No		No de Folio
00.059.237		
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA.. X	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

contiene Arte final



124
170

Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00059237 00000000

Folios: 184 21A

Fecha (NBI): 2000-06-08 17:25:42

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 099171309-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 42,636
FECHA : JULIO 11 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

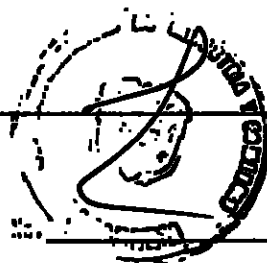
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	V. PAGO
CAVILLER ADRIANO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2855392	24,828,500.00

***** CONCEPTO *****

CONT. REGISTRADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 20005 01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	200,000.00
	TOTAL :	\$ 200,000.00

CON: CRISTOBAL OSORIO MIL PAGO

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°:

Colu 09597-801-2155

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 11
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

REQUISITOS MINIMOS PAR

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00059237 00000000 Folios: 184
Fecha (RM): 2000-08-08 17:25:42
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

• Nombre e identificación del Solicitante

[☐]

• Nombre e identificación del Inventor

[☐]

• Título o nombre de la Invención

[☐]

• Descripción

[☐]

• Reivindicaciones

[☐] 82

• Resumen

[☐] 153.

• Comprobante de Pago

[☐] 184.

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

• Nombre e identificación del peticionario

[☐]

• Nombre e identificación del inventor o diseñador

[☐]

• Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse

[☐]

• Representación gráfica

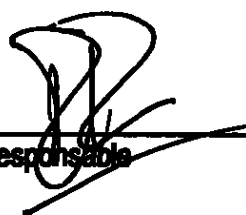
[☐]

• Comprobante de pago

[☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-59237

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | | |
|--|--|---|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000) |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☐ | NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|-----------------------------|--|--|
| SI ☐ | NO ☒ | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI ☐ | NO ☒ | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Santafé de Bogotá, D.C., 9 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

173
Folio 187

SUPERINTENDENCIA DE LA INDUSTRIA Y COMERCIO
PETHER EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00 059.237

Concepto Técnico no 1333 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/435
31/495 // 31/53 // 31/075 // 31/10 // 31/13 // 31/095

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.3, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida de el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 2454 del 26 de diciembre de 1960).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117/94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117/94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal n) del artículo 4 del Dto. 117/94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal n) del artículo 4 del Dto. 117/94).
- SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS.

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ Verbo(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

Octubre 12, 2000

202007

EXAMINADOR TÉCNICO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-59237

AUTO 2711

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementa los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE 24 OCT. 2000
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 26 OCT 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA