



00 97877

**TUI**  
**ITE**  
**ICI**

**SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO**

Radicación : 00097877 00000000

Folios: 193

Fecha (ABD): 2000-12-27 16:27:23

Trámite : 002 PATENTES D 1 REVISADO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**DATOS DEL SOLICITANTE**

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC.

No. de identificación

Representante Legal ( Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad

Teléfono

**(74) DATOS DEL APODERADO**

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

**DATOS DEL INVENTOR**

(72) Nombre del Inventor (es)

BINGWEI VERA YANG.

Identificación

Dirección

Teléfono

**DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION**

(54) Título de la Invención COMPUESTO ANTICANCEROSO Y METODO DE SEPARACION DE ENANTIOMEROS UTILES PARA SINTETIZAR DICHO COMPUESTO

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Enero 21, 2000

(31) No. Solicitud

60/177,718

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(5.) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/4709, 31/417

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

2

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 Adjunto ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de 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 ☐
- Caso reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☐
- Otros Documentos SUSTITUCION ☒

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

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295

M

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 00097077 00000000 Folios: 193  
Fecha (CMB): 2000-12-27 16:27:23  
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
NIT : Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 71,725  
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2000

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE      | TIPO PAGO    | BANCO         | SUCURSAL | CUENTA      | No. PAGO | Vr. PAGO      |
|------------------|--------------|---------------|----------|-------------|----------|---------------|
| JORGE LUIS GOMEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | BOGOTA   | 050-00110-6 | 3118627  | 12,160,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 608,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 608,000.00  |

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

**BAKER & McKENZIE**

CALLE 35 No. 7-25, Piso 1  
TELÉFONO: (57-1) 285-1400  
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.  
COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Re: Nueva solicitud de Patente de Invención  
Titulada: "COMPUESTO ANTICANCEROSO Y METODO  
DE SEPARACION DE ENANTIOMEROS UTIL PARA  
SINTETIZAR DICHO COMPUESTO".  
Solicitante : PFIZER PRODUCTS INC.

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá,  
D.C. identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado  
de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que  
SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor CARLOS  
R. OLARTE, identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá y con  
la Tarjeta Profesional No. 74.295.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,

ALVARO CORREA ORDOÑEZ  
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén  
T.P. 20.281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO  
Y PRESENTACION PERSONAL**  
Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció [illegible]

Quién exhibió la C.C. No. [illegible]  
expedida en [illegible] T.P. 20201  
y declaró que la firma y huella que aparecen en  
el presente memorial son suyas y que el conte-  
nido del mismo es cierto.  
Memorial dirigido a Interesado

Santafé de Bogotá, D.C. 12 DIC 2009

   
Firma del Declarante      HUELLA  
Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ



100 files

15

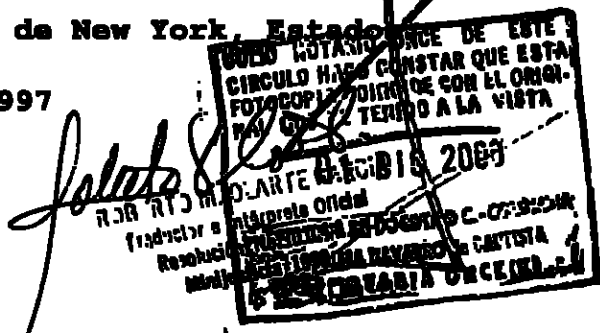
**Raisbeck, Lara, Rodríguez**  
**Miembros de la Firma**  
**BAKER & McKENZIE**  
**Abogados**  
**Apartado Aéreo 3746**  
**Teléfono : 285-1400**  
**Santa fe de Bogotá, D.C.**  
**Colombia**

**PODER**

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDÓÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York, Estado Unidos de América.

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



PFIZER PRODUCTS INC.  
(Firma ilegible)  
ALLEN J. SPIEGEL  
Vicepresidente

Estado de nueva York)  
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de  
1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

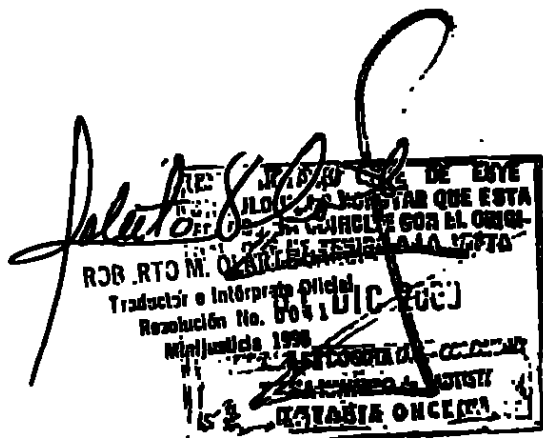
Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



h

**CERTIFICADO NOTARIAL**

**A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario**

## DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia.

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.

*John S. [Signature]*

8

Firmado John (ilegible)  
JOHN ALPHONSO  
El Notario Público  
Notario Público, Estado de Nueva York  
No. 30-4859888  
Calificado en el Condado de Nassau  
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York  
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No.21320

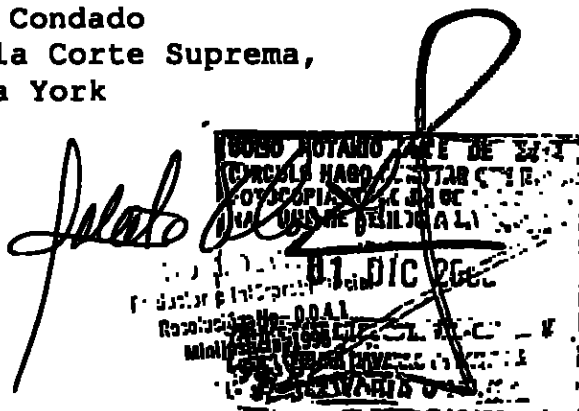
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

**JOHN ALPHONSO**

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible  
Funcionario del Condado  
Funcionario de la Corte Suprema,  
Condado de Nueva York



Legalización No. 148381 del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible

Federico Mejía Mejía

Cónsul de Colombia

Legalización No. 065918 del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible

Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.

Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 18 AM 9:53

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

*Roberto M. Olarte Garcia*  
ROBERTO M. OLARTE GARCIA  
Traductor e Intérprete Oficial  
Resolución No. 0041  
Ministerio de Justicia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

173812

CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

RECEIVED  
CONSULADO HAGO CONSULADO  
RECEIVED  
RECEIVED  
1 DIC 2000



**CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA**  
10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017  
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

**EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA**

**VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS**

**CERTIFICA:**

Que el (la) Sr.(a) **NORMAN GOODMAN**, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que **JOHN ALPHONSO** es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por **ALLEN J. SPIEGEL** en su calidad de **VICEPRESIDENTE** de la firma **PFIZER PRODUCTS INC.**, compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

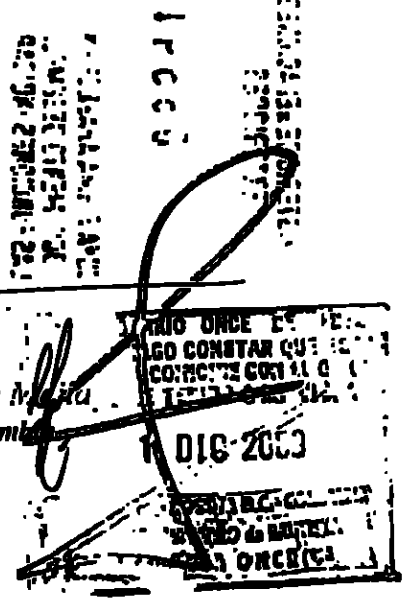
**NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.**

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 147781



*[Firma]*  
**Consul de Colombia**



**SECRET**

**0007 JF**

**FBI - NEW YORK  
COMMUNICATIONS SECTION  
JAN 1968**

**MURKIN FILE NO.**

**JAN 1968**

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

CUYA FIRMA APARECE EN:  
DOCUMENTO DESEMPEÑANDO:  
LAS FUNCIONES INDICADAS:

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 9:15

3 AUG 1972  
JEFE DE LEGACIONES  
SANTA FE DE BOGOTA D.C.



State of New York  
County of New York,

ss.:

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County CLERK of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 1997

RECEIVED PAID \$3.00

*Norman Goodman*  
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

RECEIVED NOTARY CLERK  
CIRCULO HAGO CERTIFICADO QUE  
FOTOCOPIA CONCORDA CON  
EL QUE HE TENIDO A LA VISTA  
1- DIC 2000  
RECEIVED  
RECEIVED  
RECEIVED

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 288-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or  
JAMES W.F. RAISBECK and/or  
LUZ HELENA VILLAMIL and/or  
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

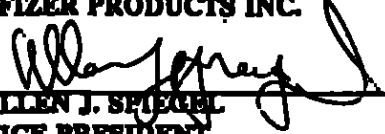
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

  
ALLEN J. SPIEGEL  
VICE PRESIDENT

**PODER**

La abajo firmada

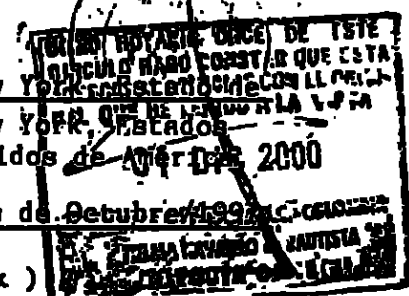
PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en  
Eastern Point Road, Groton  
Connecticut 06340,  
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a  
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o  
JAMES W. F. RAISBECK y/o  
LUZ HELENA VILLAMIL y/o  
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continúe atrás a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

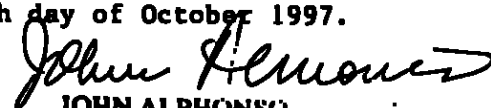
Dado y firmado en

  
New York, Estados Unidos de América

a los 8 días del mes de Octubre, 1997

State of New York )  
County of New York )

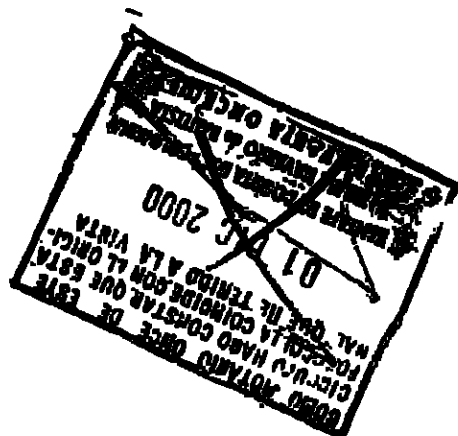
SUBSCRIBED AND SWORN to before me this  
8th day of October 1997.

  
JOHN ALPHONSO  
Notary Public, State of New York  
No. 30-4859888  
Qualified in Nassau County  
Certificate filed in New York County  
Commission Expires May 19, 1998



**\* Continuación**

Registro de Patentes de Invención  
fusiones cambios de nombre  
traspasos presentación y  
tramitación de oposiciones  
cambios de dirección



**RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA**

Members of the Firm

**BAKER & MCKENZIE**

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1498

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

**NOTARIAL CERTIFICATION**

On this 8th day of October

1997, the undersigned Notary

**CERTIFIES**

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,  
United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has  
legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing document  
as

**VICE PRESIDENT**

of the juridical person

**PFIZER PRODUCTS INC.**

4. That the juridical person  
**PFIZER PRODUCTS INC.**

having its home office in Eastern Point Road, Groton,  
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for  
which the power of attorney is within the scope of its corporate  
purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her  
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic  
documents for such purpose exhibited to me and which I mention  
specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated  
24 February 1997.

*John Alphonso*

**JOHN ALPHONSO**

Notary Public, State of New York

Notary No. 4859888

Qualified in Nassau County

Certificate filed in New York County

Commission Expires May 19, 1998

**CERTIFICACION NOTARIAL**

A los 8 dias del mes de Octubre

de 19 97, el suscrito Notario

**DA FE**

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en  
New York, Estado de New York,  
Estados Unidos de América.  
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal  
para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su  
carácter de:

**Vice-presidente**

de la persona jurídica

**PFIZER PRODUCTS INC.**

4. Que la persona jurídica

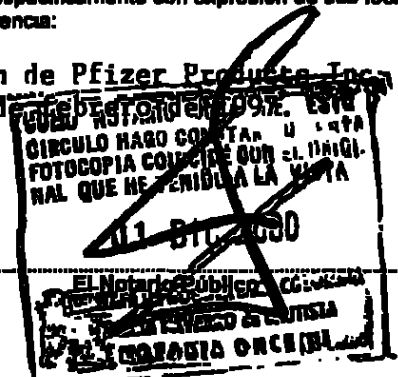
**PFIZER PRODUCTS INC.**

con sede en  
Eastern Point Road, Groton,  
Connecticut 06340, Estados Unidos de America  
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el  
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los  
que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta  
y que esta es legítima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los  
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y  
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su  
origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc. de  
fecha 24 de febrero de 1997.



14  
X



# LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODO AQUEL A QUIEN CONCIERNA LO PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

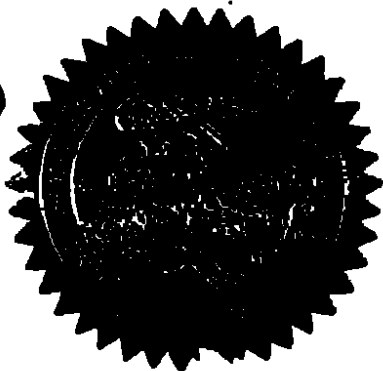
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

18 de Septiembre de 2000

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ADJUNTA A LA MISMA HAY UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA EN LO QUE SIGUE, QUE CUMPLEN LOS REQUISITOS PARA OTORGARLE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

NÚMERO DE SOLICITUD: 60/177.718

FECHA DE PRESENTACIÓN: 21 de Enero de 2000



Por la Autoridad del  
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS

P. R. GRANT

Oficial certificador

Esther González García

a/c Elzaburu S. A.

Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid

Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810

Intérprete Jurado del idioma Inglés

# HOJA PORTADA DE SOLICITUD PROVISIONAL

Esta es una petición para presentar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo 37 CFR 1.53 (b)(2).

|                                                                                                                                                                                                                           |                      |                                                         |                                                        |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------|
| Número de expediente                                                                                                                                                                                                      |                      | PC10794                                                 | Escribir a máquina un signo (+) dentro de esta casilla | +         |
| INVENTOR(es)/SOLICITANTE(s)                                                                                                                                                                                               |                      |                                                         |                                                        |           |
| APELLIDO                                                                                                                                                                                                                  | NOMBRE               | INICIAL CENTRAL                                         | RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAÍS EXTRANJERO)         |           |
| Yang                                                                                                                                                                                                                      | Bingwai              | V.                                                      | Waterford, CT                                          |           |
|                                                                                                                                                                                                                           |                      |                                                         |                                                        |           |
|                                                                                                                                                                                                                           |                      |                                                         |                                                        |           |
|                                                                                                                                                                                                                           |                      |                                                         |                                                        |           |
|                                                                                                                                                                                                                           |                      |                                                         |                                                        |           |
|                                                                                                                                                                                                                           |                      |                                                         |                                                        |           |
| TÍTULO DE LA INVENCION (máximo 288 caracteres)                                                                                                                                                                            |                      |                                                         |                                                        |           |
| COMPUESTO ANTICANCEROSO Y MÉTODO DE SEPARACIÓN DE ENANTIÓMEROS ÚTIL PARA SINTETIZAR DICHO COMPUESTO                                                                                                                       |                      |                                                         |                                                        |           |
| DIRECCIÓN DE LA CORRESPONDENCIA                                                                                                                                                                                           |                      |                                                         |                                                        |           |
| Dr. Paul H. Ginsberg<br>Pfizer Inc.<br>235 East 42nd Street, 20th Fl<br>New York, NY 10017-5755                                                                                                                           |                      |                                                         |                                                        |           |
| PARTES DE LA SOLICITUD ANEJAS (marcar todo lo que sea pertinente)                                                                                                                                                         |                      |                                                         |                                                        |           |
| <input checked="" type="checkbox"/> Memoria descriptiva                                                                                                                                                                   | Número de páginas 50 | <input checked="" type="checkbox"/> Reivindicaciones    | Número de páginas 15                                   |           |
| <input type="checkbox"/> Dibujo(s)                                                                                                                                                                                        | Número de hojas      | <input checked="" type="checkbox"/> Otros (especificar) | Resumen 1 página                                       |           |
| MÉTODO DE PAGO (marcar uno)                                                                                                                                                                                               |                      |                                                         |                                                        |           |
| <input type="checkbox"/> Se adjunta un cheque o dinero en metálico para cubrir la tasa de presentación provisional                                                                                                        |                      | CANTIDAD DE LA TASA DE PRESENTACIÓN PROVISIONAL (\$)    |                                                        | \$ 150.00 |
| <input checked="" type="checkbox"/> El Comisionado está autorizado con la presente para cargar las tasas de presentación y abonar y pagar al Número de Cuenta de Depósito 16-1445. Se adjuntan dos copias de esta página. |                      |                                                         |                                                        |           |

La invención se efectuó mediante una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un contrato con una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

☒ No

☐ Si, el nombre de la Agencia del Gobierno de EE.UU. y el número de contrato con el Gobierno son: \_\_\_\_\_

Respetuosamente sometido,

FIRMA Kristina L. Constan

FECHA 21 Enero 2000

NOMBRE ESCRITO A

MÁQUINA o IMPRESO Kristina L. Constan

Nº DE REGISTRO 37.864  
(si procede)

☐ Los inventores adicionales son nombrados en hojas numeradas por separado anejas al presente.

CORREO EXPRESS Nº EL162813886US

6

COMPUESTO ANTICANCEROSO Y MÉTODO DE SEPARACIÓN DE  
ENANTIÓMEROS ÚTIL PARA SINTETIZAR DICHO COMPUESTO

Antecedentes del invento

Este invento se refiere a un compuesto que puede ser usado en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa, tal como el cáncer, en animales mamíferos. Este invento se refiere también a un método para utilizar este compuesto, es decir, (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa en animales mamíferos, especialmente en seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen estos enantiómeros. Este invento se refiere además a un método para separar los enantiómeros de una mezcla racémica, método que puede ser utilizado para obtener el susodicho compuesto del invento.

Los oncogenes codifican frecuentemente componentes proteicos de rutas de transducción de señales que conducen a la estimulación del desarrollo celular y la mitogénesis. La expresión oncogénica en células en cultivo conduce a transformación celular, caracterizada por la capacidad de las células para desarrollarse en agar blando y el desarrollo de células como focos densos que carecen de la inhibición por contacto mostrada por las células no transformadas. La mutación y/o la sobreexpresión de ciertos oncogenes se asocian frecuentemente con el cáncer humano.

Para adquirir un potencial transformante, el precursor de la oncoproteína Ras debe experimentar la farnesilación del resto de cisteína situado en un tetrapéptido carboxilo-terminal. Por lo tanto, se han sugerido inhibidores de la enzima que cataliza esta modificación, la farnesil proteína transferasa, como agentes para combatir tumores en que Ras contribuye a la transformación. En muchos cánceres

humanos, muy notablemente en más del 50 % de los carcinomas de colon y páncreas, se encuentran frecuentemente formas oncogénicas mutadas de Ras (Kohl et al., Science vol. 260, 1.834 a 1.837, 1.993, incorporado aquí por referencia en su totalidad). El compuesto del presente invento presenta actividad como inhibidor de la enzima farnesil proteína transferasa, y, por lo tanto, se cree que es útil como agente anticanceroso y antitumoral. Además, el compuesto del presente invento puede ser activo frente a tumores que proliferen a causa de la farnesil proteína transferasa.

En la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos n° 60/119.702, presentada el 11 de Febrero de 1.999, se describen el racemato de 6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona y otros compuestos que pueden inhibir la farnesil proteína transferasa. El Documento U.S. 60/119.702 se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

En la Publicación Internacional n° WO 97/21701, titulada "Farnesyl Protein Transferase Inhibiting (Imidazol-5-yl)methyl-2-quinolinone Derivatives [Derivados de (imidazol-5-il)metil-2-quinoleinona que inhiben la farnesil proteína transferasa], que tiene el 19 de Junio de 1.997 como Fecha de Publicación Internacional; la Publicación Internacional Número WO 97/16443, titulada "Farnesyl Transferase Inhibiting 2-Quinolone Derivatives (Derivados de 2-quinolona que inhiben la farnesil transferasa), que tiene el 9 de Mayo de 1.997 como Fecha de Publicación Internacional; el Documento PCT/IB99/01393, presentado el 5 de Agosto de 1.999 y titulado "2-Quinolone Derivatives Useful as Anticancer Agents" (Derivados de 2-quinolona útiles como agentes anticancerosos); y el Documento PCT/IB99/01398, presentado el 6 de Agosto de 1.999 y titulado "Alkynyl-Substituted Quinolin-2-one Derivatives Useful as Anticancer Agents" (Derivados de quinolein-2-ona sustituidos con alquínilo, útiles como agentes antican-

cerosos), documentos todos que se incorporan aquí por referencia en sus totalidades, se refieren otros compuestos de los que se indica que tienen una actividad que inhibe la farnesil proteína transferasa.

5

Sumario del invento

El presente invento se refiere al compuesto (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona y a sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y a profármacos del mismo.

"(+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona" se refiere al isómero dextrógiro de la 6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona. Se ha hallado que el isómero dextrógiro de la 6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona tiene mayor actividad que el isómero levógiro a la hora de inhibir la enzima farnesil proteína transferasa. Sin embargo, para los fines del presente invento y a menos que aquí se indique otra cosa, el término "(+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona" se refiere también a composiciones que consisten esencialmente en (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona sustancialmente exenta de (-)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, el isómero levógiro de la 6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona. La expresión "sustancialmente exenta" significa que la cantidad

del isómero dextrógiro en la composición predomina con respecto a la cantidad del isómero levógiro de la 6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona; más específicamente, significa que la cantidad, en peso, del isómero dextrógiro con respecto a la del isómero levógiro es al menos aproximadamente 90 %, preferiblemente superior a aproximadamente 95 %, y más preferiblemente superior a aproximadamente 99 %.

10 Las expresiones "racemato", "mezcla racémica" y otras similares se refieren a proporciones generalmente equimolares de un isómero levógiro y un isómero dextrógiro de un compuesto en una composición.

Este invento se refiere también a un método para  
15 inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad del susodicho compuesto del invento, o de una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz a la hora de inhibir la farnesil proteína transferasa.  
20

Este invento se refiere también a un método para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad del susodicho compuesto del invento, o de una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal.  
25

Este invento se refiere además a un método para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad del susodicho compuesto del invento, o de una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en el que las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco y del agente quimioterapéutico son conjuntamente  
30

eficaces a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal. En la técnica se conocen diversos agentes quimioterapéuticos, y estos pueden ser usados en el presente invento. En una realización, el agente quimioterapéutico es seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de respuestas biológicas, y antihormonas, tales como, por ejemplo, antiandrógenos.

Este invento se refiere además a un método para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, método que comprende administrar al animal mamífero una cantidad del susodicho compuesto del invento, o de una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una terapia por radiación, en el que la cantidad del compuesto, sal, solvato o profármaco es, en combinación con la terapia por radiación, eficaz a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal en el animal mamífero. En este campo técnico se conocen técnicas para administrar una terapia por radiación, y estas técnicas pueden ser usadas en la terapia de combinación aquí descrita. La administración del compuesto del invento en esta terapia de combinación puede ser determinada del modo aquí descrito.

Se cree que el compuesto del invento puede hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento por radiación con fines de matar, y/o inhibir el desarrollo de, dichas células. En consecuencia, este invento se refiere además a un método para sensibilizar células anormales de un animal mamífero para un tratamiento con radiación, que comprende administrar al animal mamífero una cantidad del compuesto del invento, la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, o el profármaco del mismo, cantidad que es eficaz a la hora de sensibilizar las células anormales

para su tratamiento con radiación. En este método, la cantidad del compuesto, sal, solvato o profármaco puede ser determinada de acuerdo con los medios aquí descritos para averiguar las cantidades eficaces del compuesto del invento.

5           Este invento se refiere además a una composición farmacéutica para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende una cantidad del susodicho compuesto del invento, o de una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz a la  
10 hora de inhibir la farnesil proteína transferasa, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

          Este invento se refiere además a una composición farmacéutica para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende una cantidad del susodicho  
15 compuesto del invento, o de una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

          Este invento se refiere también a una composición  
20 farmacéutica para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende una cantidad del susodicho compuesto del invento, o de una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en la que las canti-  
25 dades del compuesto, sal, solvato o profármaco y del agente quimioterapéutico son conjuntamente eficaces a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal. En la técnica se conocen actualmente muchos agentes quimioterapéuticos. En una realización, el agente quimioterapéutico es seleccionado del  
30 grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de respuestas biológicas, y antihormonas, tales como, por ejem-

plo, antiandrógenos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Este invento se refiere también a un método y a una composición farmacéutica para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende una cantidad del compuesto del invento, de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de un profármaco del mismo, o de un derivado isotópicamente marcado del mismo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

En los métodos y composiciones farmacéuticas aquí descritos pueden utilizarse agentes anti-angiogénesis, tales como inhibidores de la metaloproteinasa matricial 2 (MMP-2; del inglés, matrix-metalloproteinase 2), inhibidores de la metaloproteinasa matricial 9 (MMP-9) e inhibidores de la ciclooxigenasa II (COX-II), junto con el compuesto del invento. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX<sup>™</sup> (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. En el Documento WO 96/33172 (publicado el 24 de Octubre de 1.996), el Documento WO 96/27583 (publicado el 7 de Marzo de 1.996), la Solicitud de Patente Europea n° 97304971.1 (presentada el 8 de Julio de 1.997), la Solicitud de Patente Europea n° 99308617.2 (presentada el 29 de Octubre de 1.999), el Documento WO 98/07697 (publicado el 26 de Febrero de 1.998), el Documento WO 98/03516 (publicado el 29 de Enero de 1.998), el Documento WO 98/34918 (publicado el 13 de Agosto de 1.998), el Documento WO 98/34915 (publicado el 13 de Agosto de 1.998), el Documento WO 98/33768 (publicado el 6 de Agosto de 1.998), el Documento WO 98/30566 (publicado el 16 de Julio de 1.998), la Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de Julio de 1.994), la Publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de Julio de 1.999), el Documento WO 90/05719 (publicado el 31 de Mayo de 1.990), el Documento WO

99/52910 (publicado el 21 de Octubre de 1.999), el Documento  
WO 99/52889 (publicado el 21 de Octubre de 1.999), el Docu-  
mento WO 99/29667 (publicado el 17 de Junio de 1.999), la  
Solicitud Internacional PCT n° PCT/IB98/01113 (presentada el  
5 21 de Julio de 1.998), la Solicitud de Patente Europea n°  
99302232.1 (presentada el 25 de Marzo de 1.999), la Solicitud  
de Patente de Gran Bretaña n° 9912961.1 (presentada el 3 de  
Junio de 1.999), la Solicitud Provisional de Estados Unidos  
n° 60/148.464 (presentada el 12 de Agosto de 1.999), la Pa-  
10 tente de Estados Unidos n° 5.863.949 (concedida el 26 de  
Enero de 1.999), la Patente de Estados Unidos n° 5.861.510  
(concedida el 19 de Enero de 1.999), y la Publicación de  
Patente Europea n° 780.386 (publicada el 25 de Junio de  
1.997), documentos todos que se incorporan aquí por referen-  
15 cia en sus totalidades, se describen ejemplos de inhibidores  
útiles de metaloproteinasas matriciales. Los inhibidores de  
MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o nin-  
guna actividad inhibidora de MMP-1; más preferidos son aque-  
llos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con respecto  
20 a las demás metaloproteinasas matriciales (es decir, MMP-1,  
MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11,  
MMP-12 y MMP-13).

AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 y los compuestos  
citados en la lista siguiente son algunos ejemplos específi-  
25 cos de inhibidores de MMP útiles en el presente invento:

ácido 3-([4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hi-  
droxicarbamoil-ciclopentil)-amino}-propiónico;

hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-ben-  
cenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

30 hidroxiamida del ácido (2R, 3R) 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-  
benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-  
-carboxílico;

hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-benceno-  
sulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico;

ácido 3-([4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclobutil)-amino)-propiónico;

hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico;

5 hidroxiamida del ácido (R) 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico;

10 ácido 3-([4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etil)-amino)-propiónico;

ácido 3-([4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetrahidro-piran-4-il)-amino)-propiónico;

15 hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

20 hidroxiamida del ácido (R) 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

En el presente invento pueden usarse también otros agentes anti-angiogénesis, incluyendo otros inhibidores de 25 COX-II y otros inhibidores de MMP.

El compuesto del presente invento puede utilizarse también con inhibidores de transducción de señales, tales como agentes que pueden inhibir respuestas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR; del inglés, epidermal growth factor receptor), tales como anticuerpos hacia EGFR, anticuerpos hacia EGF, y moléculas que son inhibidores del EGFR; inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF; del inglés, vascular endothelial growth factor), tales como receptores del VEGF y moléculas que pueden inhibir 30

el VEGF; e inhibidores del receptor de erbb2, tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor de erbb2, tales como, por ejemplo, HERCEPTIN™ (Genentech Incorporated de South San Francisco, California, EE.UU.).

5 En, por ejemplo, el Documento WO 95/19970 (publicado el 27 de Julio de 1.995), el Documento WO 98/14451 (publicado el 9 de Abril de 1.998), el Documento WO 98/02434 (publicado el 22 de Enero de 1.998) y la Patente de EE.UU. n° 5.747.498 (concedida el 5 de Mayo de 1.998) se describen  
10 inhibidores de EGFR, y dichas sustancias pueden ser usadas en el presente invento del modo aquí descrito. Los agentes que inhiben el EGFR incluyen, pero no se limitan a, los anticuerpos monoclonales C225 y anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated de New York, New York, EE.UU.), los compuestos  
15 ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Incorporated de Annandale, New Jersey, EE.UU.), y OLX-103 (Merck and Company de Whitehouse Station, New Jersey, EE.UU.), VRCTC-310 (Ventech Research) y la toxina de fusión de EGF (Seragen Incorporated de Hopkinton, Massachusetts, EE.UU.). En el presente invento pueden utilizarse  
20 estos y otros agentes inhibidores de EGFR.

Pueden combinarse también inhibidores de VEGF, tales como, por ejemplo, SU-5416 y SU-6668 (Sugen Incorporated de South San Francisco, California, EE.UU.), con el com-  
25 puesto del presente invento. Se describen inhibidores de VEGF en, por ejemplo, el Documento WO 99/24440 (publicado el 20 de Mayo de 1.999), la Solicitud Internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de Mayo de 1.999), el Documento WO 95/21613 (publicado el 17 de Agosto de 1.995), el Documento WO  
30 99/61422 (publicado el 2 de Diciembre de 1.999), la Patente de EE.UU. n° 5.834.504 (concedida el 10 de Noviembre de 1.998), el Documento WO 98/50356 (publicado el 12 de Noviembre de 1.998), la Patente de EE.UU. n° 5.883.113 (concedida el 16 de Marzo de 1.999), la Patente de EE.UU. n° 5.886.020

(concedida el 23 de Marzo de 1.999), la Patente de EE.UU. n° 5.792.783 (concedida el 11 de Agosto de 1.998), el Documento WO 99/10349 (publicado el 4 de Marzo de 1.999), el Documento WO 97/32856 (publicado el 12 de Septiembre de 1.997), el  
5 Documento WO 97/22596 (publicado el 26 de Junio de 1.997), el Documento WO 98/54093 (publicado el 3 de Diciembre de 1.998), el Documento WO 98/02438 (publicado el 22 de Enero de 1.998), el Documento WO 99/16755 (publicado el 8 de Abril de 1.999) y el Documento WO 98/02437 (publicado el 22 de Enero de  
10 1.998), documentos todos que se incorporan aquí por referencia en sus totalidades. Otros ejemplos de algunos inhibidores específicos de VEGF útiles en el presente invento son IM862 (Cytran Incorporated de Kirkland, Washington, EE.UU.); anti-cuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech Incorporated de  
15 South San Francisco, California, EE.UU.; y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado, EE.UU.) y Chiron (Emeryville, California, EE.UU.). Estos y otros inhibidores de VEGF pueden ser utilizados en el presente invento del modo aquí descrito.

20 Pueden además combinarse inhibidores del receptor de ErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Welcome plc) y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Incorporated de The Woodlands, Texas, EE.UU.) y 2B-1 (Chiron), con el compuesto del invento, incluyendo, por ejemplo, los  
25 indicados en el Documento WO 98/02434 (publicado el 22 de Enero de 1.998), WO 99/35146 (publicado el 15 de Julio de 1.999), el Documento WO 99/35132 (publicado el 15 de Julio de 1.999), el Documento WO 98/02437 (publicado el 22 de Enero de 1.998), el Documento WO 97/13760 (publicado el 17 de Abril de  
30 1.997), el Documento WO 95/19970 (publicado el 27 de Julio de 1.995), la Patente de EE.UU. n° 5.587.458 (concedida el 24 de Diciembre de 1.996) y la Patente de EE.UU. n° 5.877.305 (concedida el 2 de Marzo de 1.999), documentos todos que se incorporan aquí por referencia en sus totalidades. En la Soli-

cidad Provisional de EE.UU. n° 60/117.341, presentada el 27 de Enero de 1.999, y la Solicitud Provisional de EE.UU. n° 60/117.346, presentada el 27 de Enero de 1.999, ambas incorporadas aquí por referencia en sus totalidades, también se describen inhibidores del receptor de ErbB2 útiles en el presente invento. Los compuestos y sustancias inhibidores del receptor de ErbB2 que se describen en las susodichas solicitudes PCT, Patentes de EE.UU. y solicitudes provisionales de EE.UU., así como otros compuestos y sustancias que inhiben el receptor de ErbB2, pueden utilizarse con el compuesto del presente invento de acuerdo con el presente invento.

El compuesto del invento puede ser también utilizado con otros agentes útiles en el tratamiento del desarrollo celular anormal o del cáncer, incluyendo, pero no limitándose a, agentes capaces de potenciar las respuestas inmunes antitumorales, tales como anticuerpos hacia el antígeno linfocitario citotóxico 4 (CTLA4; del inglés, cytotoxic lymphocyte antigen 4) y otros agentes capaces de bloquear el CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de la farnesil proteína transferasa, tales como, por ejemplo, los inhibidores de la farnesil proteína transferasa descritos en las referencias citadas en la sección "Antecedentes", *supra*. Los anticuerpos específicos hacia CTLA4 que pueden usarse en el presente invento incluyen los descritos en la Solicitud Provisional de EE.UU. n° 60/113.647 (presentada el 23 de Diciembre de 1.998), que se incorpora aquí por referencia en su totalidad; sin embargo, en el presente invento pueden utilizarse otros anticuerpos hacia CTLA4.

Como se usa aquí, "desarrollo celular anormal" se refiere a un desarrollo celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto), incluyendo el desarrollo anormal de células normales y el desarrollo de células anormales. Esto incluye, pero no se limita a, el desarrollo anormal de (1)

AB  
~

células tumorales (tumores), tanto benignas como malignas, que expresan un oncogén Ras activado; (2) células tumorales, tanto benignas como malignas, en que la proteína Ras es activada como resultado de una mutación oncogénica en otro gen; 5 y (3) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en que se produce una activación de Ras aberrante. Soriasis, hipertrofia prostática benigna, virus del papiloma humano (HPV; del inglés, human papilloma virus) y restenosis son ejemplos de dichas enfermedades proliferativas 10 benignas. "Desarrollo celular anormal" también se refiere a, e incluye, el desarrollo anormal de células, tanto benignas como malignas, que resulta de la actividad de la enzima farnesil proteína transferasa.

Como se usa aquí, el término "tratar" significa, a 15 menos que se indique otra cosa, invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir, el trastorno o estado al cual se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o estado. Como se usa aquí, el término "tratamiento" se refiere a la acción de tratar, siendo "tratar" como se definió 20 inmediatamente antes.

Como se usa aquí, la expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" incluye, a menos que se indique otra cosa, sales o grupos del compuesto del invento, grupos que son capaces de formar sales. Por ejemplo, las sales farmacéu- 25 ticamente aceptables incluyen sales hidrocloruro del grupo amino y/o el grupo imidazolilo del compuesto. Otras sales farmacéuticamente aceptables del grupo amino y/o el grupo imidazolilo son las sales hidrobromuro, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, acetato, succinato, citrato, tartrato, lactato, mandelato, meta- 30 nosulfonato (mesilato) y p-toluenosulfonato (tosilato). La preparación de dichas sales es descrita más adelante.

El presente invento incluye también compuestos isotópicamente marcados que son idénticos al compuesto del

invento anteriormente citado salvo por el hecho de que uno o más átomos del mismo están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se halla normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse al compuesto del invento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos del presente invento y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los susodichos isótopos y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de este invento. Algunos compuestos isotópicamente marcados del presente invento, tales como, por ejemplo, aquellos en que están incorporados isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos sobre distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , por su facilidad de preparación y de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, una semivida in vivo aumentada o unos requisitos de dosificación reducidos, y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de este invento pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos posteriores, sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado y fácilmente asequible. En consecuencia, la referencia al compuesto del invento para uso en los métodos terapéuticos y las composiciones farmacéuticas que aquí se describen abarca también formas isotópicamente marcadas del compuesto.

Este invento también abarca profármacos del compuesto (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, composiciones farmacéuticas que contienen dichos profármacos y métodos de tratamiento mediante la administración de dichos profármacos. Por ejemplo, el grupo amino libre del compuesto puede ser convertido en un profármaco. Dichos profármacos incluyen compuestos en que un resto de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácido, está covalentemente unido al grupo amino libre por medio de un enlace amida o éster. Los restos de aminoácido incluyen, pero no se limitan a, los 20 aminoácidos presentes en la naturaleza, comúnmente denominados por símbolos de tres letras, e incluyen además 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina-sulfona. Como parte del invento se incluye también un profármaco que comprende un carbamato del grupo amino. La amina libre puede ser también derivatizada en forma de amida, sulfonamida o fosfonamida para formar un profármaco. Todos estos restos del profármaco pueden llevar incorporados grupos que incluyen, pero no se limitan a, las funciones éter, amina y ácido carboxílico.

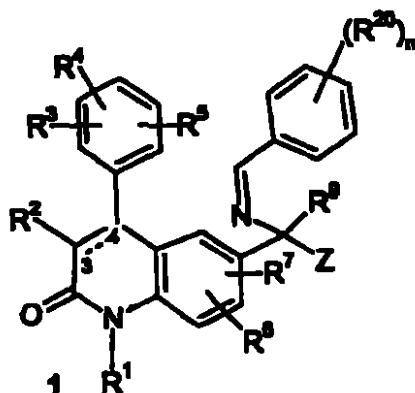
Los pacientes que pueden ser tratados con el compuesto del invento, o con sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o con un profármaco del mismo, o con compuestos isotópicamente marcados del invento, de acuerdo con los métodos de este invento incluyen, por ejemplo, pacientes a quienes se ha diagnosticado cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC; del inglés, non small cell lung cancer), cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de

recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello del útero, carcinoma de vagina o carcinoma de vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de la glándula tiroidea, paratiroidea o suprarrenal), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocitarios, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales o carcinoma de la pelvis renal), malignidad pediátrica, neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del sistema nervioso central, tumores del eje espinal, gliomas del tronco del encéfalo o adenomas de hipófisis), enfermedades cutáneas neoplásicas (por ejemplo, soriasis o micosis fungoides) o esófago de Barret (síndrome premaligno).

Además, el compuesto del invento, sus sales y solventes farmacéuticamente aceptables, sus profármacos y sus derivados radiactivamente marcados pueden ser todos independientemente utilizados en una terapia neoadyuvante/adyuvante paliativa para aliviar los síntomas asociados con las enfermedades citadas en el párrafo precedente, así como los síntomas asociados con un desarrollo celular anormal. Dicha terapia puede ser una monoterapia o puede combinarse con quimioterapia y/o inmunoterapia.

Los pacientes que pueden ser tratados de acuerdo con los métodos de este invento también incluyen los pacientes que padecen un desarrollo celular anormal, como se definió anteriormente.

Este invento se refiere también a un método para separar los enantiómeros (+) y (-) de un compuesto de fórmula 1 en una mezcla racémica



fórmula en la que

la línea discontinua indica un segundo enlace opcional que conecta C-3 y C-4 del anillo de quinolein-2-ona;

$R^1$  es seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_q-$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_qC(O)OR^{15}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_qOR^{12}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_q-$ ,  $CSO_2R^{15}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (arilo  $C_6-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (heterociclo de 4-10 miembros), en los que dichos grupos  $R^1$  cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_9$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los grupos  $R^1$  precedentes, salvo H pero incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados anteriormente referidos, están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 grupos  $R^6$ ;

$R^2$  es halo, ciano,  $-C(O)OR^{15}$  o un grupo seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$ ;

cada uno de  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alqueno  $C_2-C_{10}$ , alquilo  $C_2-C_{10}$ , halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{13}SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-CH=NOR^{12}$ ,  $-S(O)_jR^{12}$  en que j es un número entero de 0 a 2,  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (arilo  $C_6-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (heterociclo de 4-10 miembros),  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t-$

$C=CR^{16}$ ; y en los que los restos cicloalquilo, arilo y heterociclo de los grupos precedentes están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y dichos grupos  
5 alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^{13}SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ ,  
10  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-OR^{12}$ , alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros);

Z es un grupo heterocíclico aromático de 4-10 miembros, sustituido con de 1 a 4 sustituyentes  $R^6$ ;

15  $R^9$  es  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (imidazolilo) o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (piridinilo) en los que dichos restos imidazolilo y piridinilo están sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes  $R^6$ ;

cada  $R^{12}$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros);  
20 dichos grupos  $R^{12}$  cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los sustituyentes  $R^{12}$  precedentes, salvo H pero  
25 incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados, están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ , hidroxilo,  
30 alquilo  $C_1-C_6$  y alcoxilo  $C_1-C_6$ ;

cada t es independientemente un número entero de 0 a 5, y cada q es independientemente un número entero de 1 a 5;

cada uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$  y, cuando  $R^{13}$  y  $R^{14}$  están como  $-(CR^{13}R^{14})_q$  o  $-(CR^{13}R^{14})_t$ ,

M

cada uno es independientemente definido para cada iteración de q o t superior a 1;

$R^{15}$  es seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$  salvo porque  $R^{15}$  no es H;

5  $R^{16}$  es seleccionado entre la lista de sustituyentes proporcionada en la definición de  $R^{12}$  y  $-\text{SiR}^{17}\text{R}^{18}\text{R}^{19}$ ;

cada uno de  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  es independientemente seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$  salvo porque al menos uno de  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  no es

10 H;

$R^{20}$  es H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ , alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ , alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ , halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo,  $-\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ , ciano,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{SR}^{12}$ , o  $-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_t$  (arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ), en  
15 el que dicho grupo  $R^{20}$  arílico está sustituido con de 1 a 4 grupos  $R^6$ ; y

n es un número entero seleccionado de 1 a 3;

método que comprende aplicar una porción de, o toda, dicha mezcla racémica a un aparato para separación quiral  
20 bajo unas condiciones adecuadas para la separación de moléculas quirales y obtener de dicho aparato, después del sometimiento a dichas condiciones, los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 1 separados.

Los compuestos de fórmula 1 tienen utilidad ya que  
25 de ellos se cree que inhiben la enzima farnesil proteína transferasa. Además, los compuestos de fórmula 1 abarcan compuestos intermedios útiles para sintetizar la (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, el  
30 compuesto del invento.

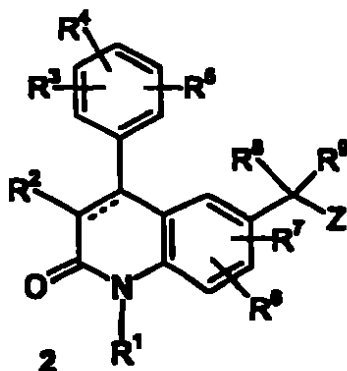
La frase "aparato para separación quiral" incluye aparatos capaces de separar moléculas quirales. En la técnica se conocen aparatos capaces de separar moléculas quirales, incluyendo columnas que contienen un material capaz de unirse

35  
K

diferencialmente a los enantiómeros (+) y (-) de un compuesto quiral dado de modo que los enantiómeros (+) y (-) sean eluidos de la columna a diferentes velocidades. En el comercio se dispone de diversas columnas útiles para la separación de los enantiómeros (+) y (-) de moléculas quirales, y cualquiera de dichas columnas podría ser utilizada en el presente invento. Los ejemplos de dichas columnas incluyen, pero no se limitan a, CHIRALCEL™ OD y CHIRALPAK™ AD [ambas de Daicel Chemical Industries, LTD (Osaka, Japón)].

Las condiciones adecuadas para la separación de moléculas quirales son condiciones tales como la temperatura y el eluyente, y dichas condiciones están relacionadas con el particular aparato seleccionado para separar los enantiómeros. Dichas condiciones pueden ser determinadas por una persona con una experiencia normal en la técnica.

El presente invento se refiere también a un método para sintetizar un enantiómero (+) o (-) de fórmula 2



en la que:

la línea discontinua indica un segundo enlace opcional que conecta C-3 y C-4 del anillo de quinolein-2-ona;

R¹ es seleccionado entre H, alquilo C₁-C₁₀, -(CR¹³R¹⁴)q-C(O)R¹², -(CR¹³R¹⁴)qC(O)OR¹⁵, -(CR¹³R¹⁴)qOR¹², -(CR¹³R¹⁴)q-CSO₂R¹⁵, -(CR¹³R¹⁴)t(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR¹³R¹⁴)t(arilo C₆-C₁₀) y -(CR¹³R¹⁴)t(heterociclo de 4-10 miembros), en los que dichos grupos R¹ cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos

36  
M

cos están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los grupos  $R^1$  precedentes, salvo H pero incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados anteriormente referidos, están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 grupos  $R^6$ ;

$R^2$  es halo, ciano,  $-C(O)OR^{15}$  o un grupo seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$ ;

10 cada uno de  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alqueno  $C_2-C_{10}$ , alquino  $C_2-C_{10}$ , halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{13}SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  
15  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-CH=NOR^{12}$ ,  $-S(O)_jR^{12}$  en que j es un número entero de 0 a 2,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros),  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t-C=CR^{16}$ ; y en los que los restos cicloalquilo, arilo y heterociclo de los grupos precedentes están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y dichos grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^{13}SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-OR^{12}$ , alquilo  $C_1-C_{10}$ , alqueno  $C_2-C_{10}$ , alquino  $C_2-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros);

30 Z es un grupo heterocíclico aromático de 4-10 miembros, sustituido con de 1 a 4 sustituyentes  $R^6$ ;

$R^8$  es  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_1-C_{10}$ ) o  $-N$ (alquilo  $C_1-C_{10}$ )(alquilo  $C_1-C_{10}$ );

$R^9$  es  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (imidazolilo) o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (piridinilo) en los que dichos restos imidazolilo y piridinilo están sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes  $R^6$ ;

cada  $R^{12}$  es independientemente seleccionado entre H,  
 5 alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros); dichos grupos  $R^{12}$  cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10  
 10 miembros; y los sustituyentes  $R^{12}$  precedentes, salvo H pero incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados, están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)O-$   
 15  $R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ , hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$  y alcóxilo  $C_1-C_6$ ;

cada t es independientemente un número entero de 0 a 5, y cada q es independientemente un número entero de 1 a 5;

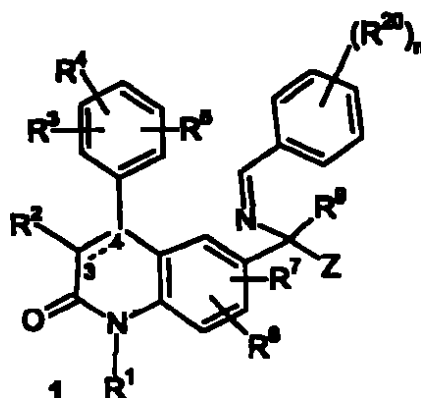
cada uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es independientemente H o alquilo  
 20  $C_1-C_6$  y, cuando  $R^{13}$  y  $R^{14}$  están como  $-(CR^{13}R^{14})_q$  o  $-(CR^{13}R^{14})_t$ , cada uno es independientemente definido para cada iteración de q o t superior a 1;

$R^{15}$  es seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$  salvo porque  $R^{15}$  no es H;

25  $R^{16}$  es seleccionado entre la lista de sustituyentes proporcionada en la definición de  $R^{12}$  y  $-SiR^{17}R^{18}R^{19}$ ; y

cada uno de  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  es independientemente seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$  salvo porque al menos uno de  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  no es  
 30 H;

método que comprende a) obtener una mezcla racémica que comprende los enantiómeros (+) y (-) de un compuesto de fórmula 1



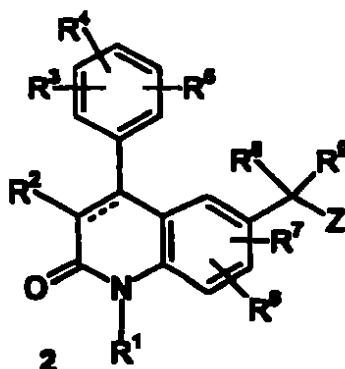
en la que  $R^{20}$  es H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquénilo  $C_2-C_{10}$ ,  
 alquinilo  $C_2-C_{10}$ , halo, nitro, trifluorometilo, trifluorome-  
 toxilo,  $-OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ ,  
 ciano,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-SR^{12}$ , o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  
 5  $C_6-C_{10}$ ), estando sustituido dicho grupo  $R^{20}$  arílico con de 1  
 a 4 grupos  $R^6$ , n es un número entero seleccionado de 1 a 3,  
 y en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son como  
 se definieron anteriormente; b) aplicar una porción de, o  
 toda, la mezcla racémica procedente de la operación (a) a un  
 10 aparato para separación quiral bajo unas condiciones adecua-  
 das para la separación de moléculas quirales y obtener de  
 dicho aparato, después del sometimiento a dichas condiciones,  
 los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 1 separados; y c) con-  
 vertir el resto bencilidina del enantiómero separado (+) o  
 15 (-) de fórmula 1 procedente de la operación (b) en un resto  
 amínico  $R^8$ , en el que  $R^8$  es como se definió anteriormente,  
 obteniéndose de este modo un enantiómero separado (+) o (-)  
 de un compuesto de fórmula 2.

Los compuestos de fórmula 2 poseen utilidad porque  
 20 son inhibidores de la enzima farnesil proteína transferasa.  
 Los compuestos de fórmula 2 abarcan el compuesto del invento,  
 la (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-  
 -4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quino-  
 lein-2-ona, y, por lo tanto, el método descrito en el párrafo  
 25 precedente puede usarse para sintetizar (+)-6-[amino-(6-clo-

39  
y  
N

ro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-clo-  
ro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona.

En una realización del método anteriormente descri-  
to, se obtiene la mezcla racémica de la operación (a) convir-  
5 tiendo los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 2 de una mezcla  
racémica



fórmula en la que

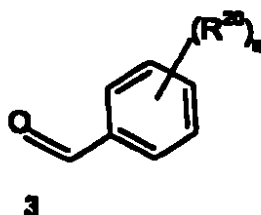
Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son los mismos que los  
seleccionados para Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> en la  
10 reivindicación 9, y en la que R<sup>8</sup> es -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, siendo R<sup>12</sup> se-  
leccionado entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub> (cicloalquilo  
C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub> (arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), y -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub> (heterociclo  
de 4-10 miembros), estando dichos grupos R<sup>12</sup> cicloalquílicos,  
arílicos y heterocíclicos opcionalmente fusionados con un  
15 grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo cíclico saturado C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> o un grupo  
heterocíclico de 4-10 miembros, y estando opcionalmente sus-  
tituidos dichos sustituyentes R<sup>12</sup>, salvo H pero incluyendo  
cualesquier anillos opcionalmente fusionados, con de 1 a 3  
sustituyentes independientemente seleccionados entre halo,  
20 ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  
-C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)OR<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,  
-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

siendo cada uno de R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> independientemente H o al-  
quilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y, cuando R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>q</sub> o -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub>,  
25 siendo cada uno independientemente definido para cada itera-  
ción de q o t superior a 1, y siendo cada t independientemen-

2

te un número entero de 0 a 5 y siendo cada q independiente-  
mente un número entero de 1 a 5,  
en los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 1.

En una realización, la conversión de los enantióme-  
5 ros (+) y (-) de fórmula 2 en los enantiómeros (+) y (-) de  
fórmula 1 comprende hacer reaccionar la mezcla racémica que  
comprende los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 2 con un  
benzaldehído de fórmula 3



en la que

10  $R^{20}$  es H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenido  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo,  $-OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ , ciano,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-SR^{12}$ , o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), estando sustituido dicho grupo  $R^{20}$  arílico con de 1 a 4 gru-  
15 pos  $R^6$ ; n es un número entero seleccionado de 1 a 3; cada  $R^{12}$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros); estando dichos grupos  $R^{12}$  cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos opcio-  
20 nalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cí- clico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miem- bros; y estando los sustituyentes  $R^{12}$  precedentes, salvo H pero incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados, opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes indepen-  
25 dientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluo- rometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ , hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$  y alcoxilo  $C_1-C_6$ ; cada t es independientemente un número entero de 0 a 5 y cada q es independientemente un

número entero de 1 a 5; y cada uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$ , y, cuando  $R^{13}$  y  $R^{14}$  están como  $-(CR^{13}-R^{14})_q$  o  $-(CR^{13}R^{14})_t$ , cada uno es independientemente definido para cada iteración de q o t superior a 1.

5            En una realización, para el compuesto de fórmula 3,  $R^{20}$  es H o  $-OR^{12}$ , y  $R^{12}$  es alquilo  $C_1-C_{10}$ ; por ejemplo,  $R^{20}$  es metoxilo o etoxilo. En otra realización, n es 1 ó 2. En otra realización, n es 1 y  $R^{20}$  no es H.

10            La reacción del compuesto de fórmula 2 con la molécula de benzaldehído de fórmula 3 para formar un racemato de fórmula 1 puede ser por condensación a temperatura ambiental bajo condiciones ácidas; por ejemplo, en ácido acético. La eliminación del grupo bencilidina de uno de los enantiómeros separados del compuesto de fórmula 1 después de la separación  
15            de las moléculas quirales del racemato del compuesto de fórmula 1, para formar un grupo amino, es mediante condiciones ácidas, tales como por adición de ácido clorhídrico.

             Como se usa aquí, el término "halo" significa, a menos que se indique otra cosa, fluoro, cloro, bromo o yodo.  
20            Los grupos halo preferidos son fluoro, cloro y bromo.

             Como se usa aquí, el término "alquilo" incluye, a menos que se indique otra cosa, radicales hidrocarbonados monovalentes y saturados que tienen restos lineales o ramificados. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se  
25            limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo y t-butilo.

             Como se usa aquí, el término "cicloalquilo" incluye, a menos que se indique otra cosa, restos alquilo cíclicos en que el alquilo es como se definió anteriormente. En esta definición se incluyen grupos multicíclicos, tales como grupos  
30            bicíclicos y tricíclicos.

             Como se usa aquí, el término "alquenilo" incluye, a menos que se indique otra cosa, restos alquilo que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, siendo el alquilo como se definió anteriormente.

Como se usa aquí, el término "alquinilo" incluye, a menos que se indique otra cosa, restos alquilo que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono, siendo el alquilo como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo y 2-propinilo.

Como se usa aquí, el término "alcoxilo" incluye, a menos que se indique otra cosa, grupos O-alquilo en que el alquilo es como se definió anteriormente.

Como se usa aquí, el término "arilo" incluye, a menos que se indique otra cosa, un radical orgánico procedente de un hidrocarburo aromático por eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo.

Como se usa aquí, el término "heterociclo" significa, a menos que se indique otra cosa, grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos (incluyendo grupos heterocíclicos saturados) que contienen uno o más heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado entre O, S y N, teniendo de 4 a 10 átomos cada anillo de un grupo heterocíclico. Los grupos heterocíclicos no aromáticos pueden incluir anillos que sólo tengan 4 átomos, pero los anillos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos. Los grupos heterocíclicos de este invento pueden contener, a menos que se indique otra cosa, un anillo o más de un anillo; es decir, pueden ser monocíclicos o multicíclicos, tal como, por ejemplo, bicíclicos (que pueden comprender anillos no aromáticos y/o aromáticos). Preferiblemente, los grupos heterocíclicos bicíclicos de este invento contienen 6-9 miembros en sus sistemas anulares. Los grupos heterocíclicos monocíclicos de este invento contienen preferiblemente 5 ó 6 miembros. Los grupos heterocíclicos multicíclicos aromáticos incluyen sistemas de anillos benzo-fusionados. Los grupos heterocíclicos de este invento pueden incluir también sistemas anulares sustituidos con uno o más restos oxo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es el azetidínilo (procedente de azetidina). Un ejemplo

M  
X

de un grupo heterocíclico de 5 miembros es el tiazolilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es el quino-  
leinilo. Son ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos:  
pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, te-  
5 trahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, piperidino, morfo-  
lino, tiomorfolino, tioxaniilo, piperazinilo, azetidiniilo,  
piperidiniilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, pirroliniilo,  
indoliniilo, 2H-piraniilo, 4H-piraniilo, dioxaniilo, 1,3-dioxola-  
niilo, pirazoliniilo, dihidropiraniilo, dihidrotienilo, dihidro-  
10 furaniilo, pirazolidiniilo, imidazoliniilo, imidazolidiniilo,  
3-azabicciclo[3.1.0]hexaniilo, 3-azabicciclo[4.1.0]heptaniilo,  
3H-indolilo y quinoliziniilo. Son ejemplos de grupos heteroci-  
clicos aromáticos: piridinilo, imidazolilo, pirimidiniilo,  
pirazolilo, triazolilo, piraziniilo, tetrazolilo, furilo,  
15 tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo,  
pirrolilo, quinoileinilo, isoquinoileinilo, indolilo, benzimi-  
dazolilo, benzofuraniilo, cinnoliniilo, indazolilo, indolizini-  
lo, ftalaziniilo, piridaziniilo, triaziniilo, isoindolilo,  
puriniilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazaniilo, benzofura-  
20 zaniilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quina-  
zoliniilo, quinoxaliniilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los  
grupos precedentes, como derivados de los compuestos ante-  
riormente enumerados, pueden estar unidos por C o unidos por  
N siempre que tal cosa sea posible. Por ejemplo, un grupo  
25 procedente de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o  
pirrol-3-ilo (unido por C).

#### Descripción detallada del invento

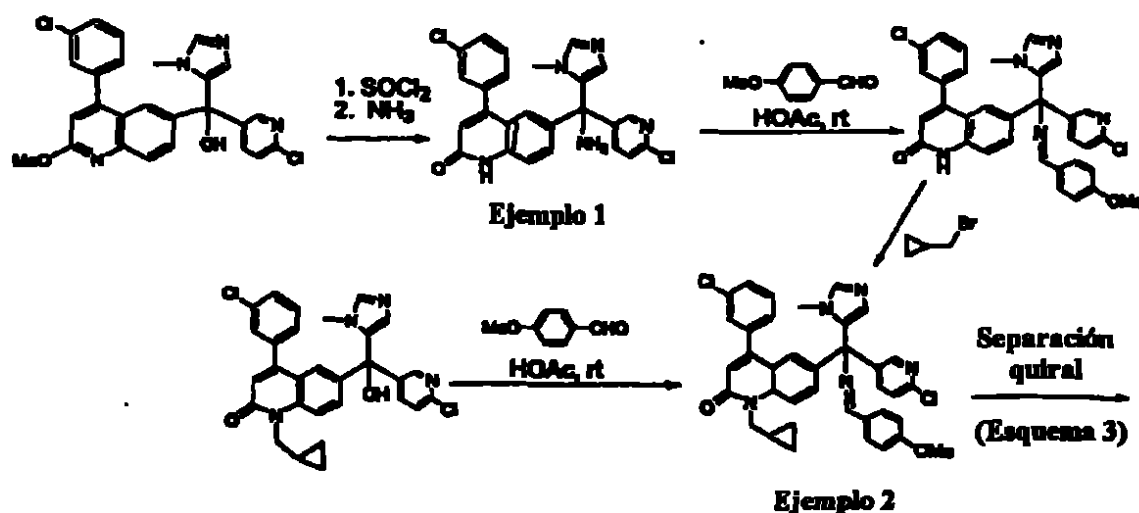
En los esquemas y ejemplos siguientes, "Et" repre-  
30 senta un resto etilo y "Me" representa un resto metilo. Por  
lo tanto, por ejemplo, "OEt" significa etoxilo. Además, "THF"  
significa tetrahidrofurano y "DMF" significa dimetilformami-  
da. La abreviatura "rt" significa temperatura ambiental (del  
inglés, room temperature). "HOAc" significa ácido acético.

"DCM" es diclorometano. "TFA" significa ácido trifluoroacético.

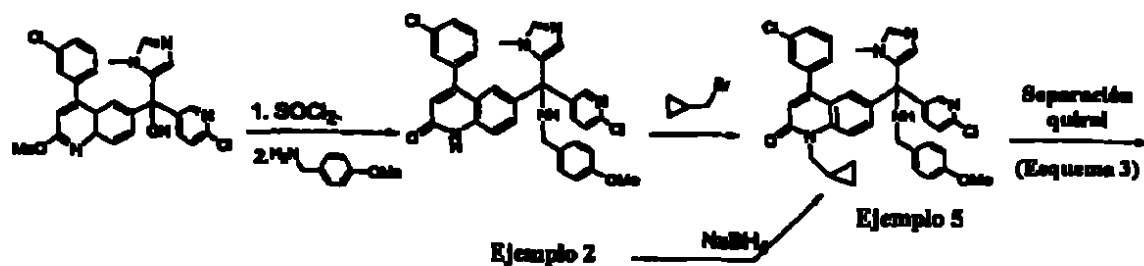
Pueden prepararse compuestos de fórmula 1 y fórmula 2, y enantiómeros de los mismos, incluyendo el compuesto del  
5 invento, (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, de acuerdo con los Esquemas 1 a 4 siguientes:

10

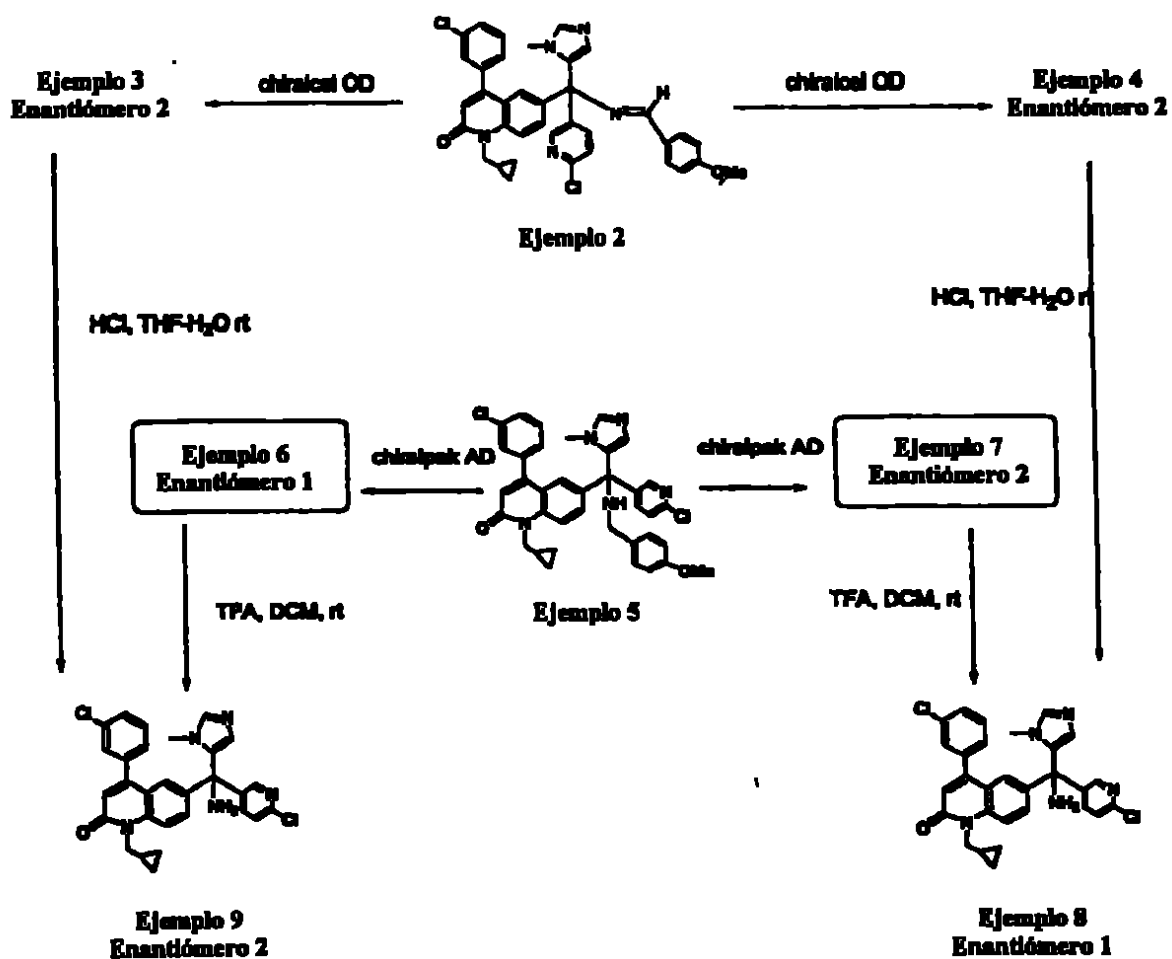
Esquema 1



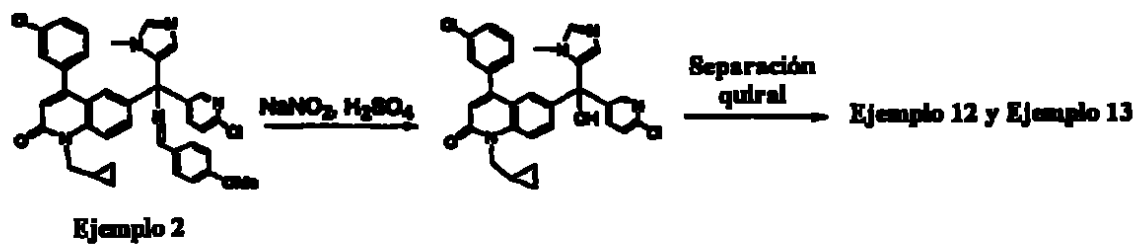
Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4



Los Esquemas 1 a 4 anteriores ilustran ejemplos no restrictivos de los reivindicados métodos del invento.

Con relación al Esquema 1, los compuestos de fórmula 2, ejemplificados por el Ejemplo 1 en el Esquema, pueden  
5 ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de 2-alcoxiquinoleína mediante la adición de cloruro de tionilo bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>.

Los compuestos de fórmula 2 pueden ser también preparados del modo descrito en la Solicitud de Patente Pro-  
10 visional de EE.UU. n° 60/119.702, presentada el 11 de Febrero de 1.999, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

El compuesto de fórmula 2 es hecho condensar con un compuesto benzaldehídico de fórmula 3, tal como p-anisaldehído,  
15 do, para formar un racemato de fórmula 1. La condensación puede ser en condiciones ácidas, tales como en ácido acético, a temperatura ambiental. Este racemato de fórmula 1 puede ser opcionalmente derivatizado para formar otros racematos de fórmula 1, tales como el compuesto del título del Ejemplo 2,  
20 antes de la separación de las moléculas quirales (Esquema 3).

Como una alternativa a la separación de moléculas quirales de la molécula bencilidínica de fórmula 1, un compuesto de fórmula 2 en que R<sup>6</sup> comprende un grupo bencilamino puede ser sometido a separación en una columna quiral (véase  
25 el Esquema 2) para la subsiguiente formación de un compuesto de fórmula 2 en que R<sup>6</sup> es -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) (como en el Esquema 3). Con relación al Esquema 2, el compuesto bencilamínico de fórmula 2 puede ser preparado a partir del correspondiente compuesto  
30 bencilidínico, ejemplificado por el Ejemplo 2 en el Esquema 2, mediante la adición de borohidruro sódico al compuesto bencilamínico en metanol. Alternativamente, el compuesto bencilamínico de fórmula 2 puede ser preparado mediante el tratamiento del compuesto (6-hidroximetil)-2-alcoxiquinoleína

con cloruro de tionilo bajo una atmósfera de nitrógeno seco para formar la quinoleinona, seguido de la condensación con un compuesto bencilamínico opcionalmente sustituido en el grupo fenilo, tal como p-metoxibencilamina. Esta condensación  
5 puede tener lugar a una temperatura de aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$ , bajo una atmósfera de nitrógeno seco.

Con relación al Esquema 3, puede aplicarse el compuesto bencilamínico de fórmula 2 o la bencilidina de fórmula 1 a una columna para separación de moléculas quirales. El  
10 resultante enantiómero (+) y/o (-) del compuesto bencilamínico o del compuesto bencilidínico puede ser convertido en un enantiómero de un compuesto de fórmula 2 en que  $\text{R}^8$  es  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$ , o  $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$ . El resto de bencilidina es convertido en un grupo amino bajo  
15 condiciones ácidas; por ejemplo, mediante la adición de ácido clorhídrico. El grupo bencilamínico es también convertido en un grupo amino bajo condiciones ácidas; por ejemplo, mediante la adición de TFA.

El Esquema 4 ilustra la preparación directa de la  
20 sal dihidrocloruro de un enantiómero de un compuesto de fórmula 2 en que  $\text{R}^8$  es  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$ , o  $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$  mediante la separación quiral de los enantiómeros (+) y (-) de la correspondiente 6-hidroximetil-quinoleinona.

25 En los Esquemas 1 a 4, el Ejemplo 8 es (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, el compuesto del invento.

El compuesto (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-  
30 -(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y los profármacos del compuesto, pueden administrarse oral, transdérmica (por ejemplo, mediante el uso de un parche), parenteral o tópicamente. Se prefie-

re la administración oral. En general, el compuesto, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y sus profármacos, son muy deseablemente administrados en dosis únicas o divididas (es decir, múltiples), comprendidas en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg hasta aproximadamente 500 mg por día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg por día. El compuesto, o su sal o solvato, o un profármaco suyo, se administrará generalmente en dosis diarias, únicas o divididas, comprendidas en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal por día. Pueden tener lugar variaciones dependiendo del peso y el estado de la persona que se trata y de la elegida vía concreta de administración. En algunos casos, puede que sean más adecuados unos niveles de dosificación por debajo del límite inferior del susodicho intervalo, mientras que, en otros casos, podrán emplearse dosis aún mayores sin que se cause ningún efecto secundario nocivo con tal que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para ser administradas a lo largo del día.

Para las terapias de combinación y las composiciones farmacéuticas aquí descritas, las cantidades eficaces del compuesto del invento y del agente quimioterapéutico u otro agente útil para inhibir un desarrollo celular anormal (por ejemplo, otro agente antiproliferativo, antiangiogénico, inhibidor de la transducción de señales o potenciador del sistema inmune) pueden ser determinadas por quienes tienen una experiencia normal en la técnica, basándose en las cantidades eficaces del compuesto aquí descrito y las conocidas o descritas para el agente quimioterapéutico o el otro agente. Las formulaciones y las vías de administración para dichas terapias y composiciones pueden basarse en la información aquí descrita para composiciones y terapias que comprenden el compuesto del invento como único agente activo, y en la in-

49  
~~X~~

formación proporcionada para el agente quimioterapéutico o el otro agente en combinación con aquél.

El compuesto del invento, o su sal o solvato o profármaco, puede ser administrado solo o en combinación con  
5 vehículos o agentes diluyentes farmacéuticamente aceptables a través de cualquiera de las vías previamente indicadas, y dicha administración puede ser llevada a cabo en dosis únicas o múltiples. Más particularmente, el compuesto de este invento o su sal o solvato o profármaco puede ser administrado en  
10 una gran variedad de formas de administración diferentes; es decir, combinado con varios vehículos inertes y farmacéuticamente aceptables, en forma de tabletas, cápsulas, grageas, trociscos, caramelos duros, polvos, composiciones pulverizables, cremas, pomadas, supositorios, bálsamos, geles, pastas,  
15 lociones, ungüentos, elixires, jarabes, y similares. Dichos vehículos incluyen cargas o agentes diluyentes sólidos, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos atóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden ser adecuadamente edulcoradas y/o saboreadas.

20 Para administración oral, pueden emplearse tabletas que contengan diversos excipientes, tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicocola, junto con diversos agentes disgregativos, tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz,  
25 patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes para granulación, tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, agentes lubricantes tales como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco son a menudo muy útiles con  
30 fines de formación de tabletas. En las cápsulas de gelatina pueden emplearse también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas; a este respecto, los materiales preferidos incluyen también lactosa o azúcar lácteo así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean eli-

50  


xires y/o suspensiones acuosas para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, colorantes y también, si así se desea, agentes emulsivos y/o suspendedores, junto con agentes  
5 diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerol y diversas combinaciones equivalentes de los mismos.

Para administración parenteral, pueden emplearse disoluciones del compuesto del invento, o de una sal del mismo, en aceite de ajonjolí o de cacahuete o en propilengli-  
10 col acuoso. Las disoluciones acuosas deberían ser adecuadamente tamponadas si fuera necesario, y, en primer lugar, el agente diluyente líquido debería ser hecho isotónico. Estas disoluciones acuosas son adecuadas con fines de inyección intravenosa. Las disoluciones oleosas son adecuadas con fines  
15 de inyecciones intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas disoluciones bajo condiciones estériles es llevada fácilmente a cabo mediante técnicas farmacéuticas estándares bien conocidas por los expertos en la técnica.

20 Además, es también posible administrar tópicamente el compuesto, sal o solvato, y esto puede hacerse preferiblemente por medio de cremas, bálsamos, geles, pastas, ungüentos y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

25 El compuesto del invento puede ser también administrado a un animal mamífero distinto de un ser humano. La dosis que se vaya a administrar a un animal mamífero dependerá de la especie animal y de la enfermedad o trastorno que se trate. El compuesto puede administrarse a animales en forma  
30 de cápsula, bolo, tableta o brebajo. El compuesto puede administrarse también a animales mediante inyección o en forma de implantación. Dichas formulaciones se preparan de una manera convencional de acuerdo con la práctica veterinaria estándar. Como alternativa, el compuesto puede administrarse con el

Sl  
14

pienso, y, con este fin, puede prepararse una premezcla o aditivo de pienso concentrado para mezclamiento con el pienso normal.

Los compuestos de fórmula 1 y fórmula 2, incluyendo  
5 el compuesto del invento, (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, presentan actividad como inhibidores de la farnesilación de Ras y son útiles en el tratamiento del cáncer y en la inhibición del desarrollo  
10 celular anormal en animales mamíferos, incluyendo seres humanos. La actividad de los compuestos de fórmula 1 y fórmula 2 como inhibidores de la farnesilación de Ras puede ser determinada por su capacidad, con respecto a un testigo, para inhibir *in vitro* la Ras farnesil transferasa. A continuación  
15 se describe un ejemplo de uno de dichos procedimientos.

Se usa una preparación cruda de farnesil transferasa (FTasa) humana que comprende la fracción citosólica de tejido cerebral homogeneizado, para explorar compuestos en un formato de ensayo de 96 pocillos. La fracción citosólica se  
20 prepara homogeneizando aproximadamente 40 gramos de tejido fresco en 100 ml de tampón de sacarosa/MgCl<sub>2</sub>/ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (usando un homogeneizador Dounce, 10-15 carreras), centrifugando los productos de homogeneización a 1.000xg durante 10 minutos a 4°C, volviendo a centrifugar  
25 el sobrenadante a 17.000xg durante 15 minutos a 4°C, y recogiendo luego el sobrenadante resultante. Este sobrenadante es diluido de modo que tenga una composición final de Tris-HCl 50 mM (pH de 7,5), ditioneitol (DTT) 5 mM, KCl 0,2 M, ZnCl<sub>2</sub> 20 µM, y fluoruro de fenilmetanosulfonilo 1 mM, y es vuelto  
30 a centrifugar a 178.000xg durante 90 minutos a 4°C. El sobrenadante, denominado "FTasa cruda", es analizado en cuanto a la concentración de proteínas, fraccionado en partes alícuotas y conservado a -70°C.

El ensayo usado para medir la inhibición *in vitro* de la FTasa humana es una modificación del método descrito por Amersham LifeScience para usar su sistema (TRKQ 7010) de Ensayo de Proximidad por Centelleo (SPA; del inglés, Scintillation Proximity Assay) para farnesil transferasa (3H). La actividad de la enzima FTasa es determinada en un volumen de 100  $\mu$ l que contiene ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-etanosulfónico (HEPES) 50 mM, pH de 7,5,  $MgCl_2$  30 mM, KCl 20 mM,  $Na_2HPO_4$  25 mM, ditioneitol (DTT) 5 mM, Triton X-100 al 0,01 %, dimetilsulfóxido (DMSO) al 5 %, 20 mg de FTasa cruda, pirofosfato de [3H]-farnesilo {[3H]-FPP (del inglés, [3H]-farnesyl pyrophosphate); 36.000 desintegraciones por minuto/picomol; Amersham LifeScience} 0,12 mM, y 0,2  $\mu$ M de péptido Ras KTKCVIS biotinilado (Bt-KTKCVIS), que está N-terminalmente biotinilado en su grupo amino alfa y fue sintetizado y purificado por cromatografía líquida de alta eficacia en el propio laboratorio. La reacción es iniciada mediante la adición de la enzima y es terminada mediante la adición de EDTA (proporcionado como reactivo STOP en el sistema TRKQ 7010) después de una incubación de 45 minutos a 37°C. El Bt-KTKCVIS prenilado y no prenilado es capturado añadiendo 150  $\mu$ l de glóbulos para SPA revestidos con estreptavidina (TRKQ 7010) por pocillo e incubando la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 30 minutos. La cantidad de radiactividad unida a los glóbulos para SPA es determinada usando un contador Microbeta 1450 para placas. Bajo estas condiciones de ensayo, la actividad enzimática es lineal con respecto a las concentraciones del aceptor de grupos prenilo, Bt-KTKCVIS, y la FTasa cruda, y puede detectarse la inhibición de la interacción de Bt-KTKCVIS con la Ftasa. La actividad enzimática es saturante con respecto al dador de prenilos, FPP. El tiempo de reacción del ensayo está también en el intervalo lineal.

M

Los compuestos de ensayo son rutinariamente disueltos en DMSO al 100 %. La inhibición de la actividad farnesil transferasa es determinada calculando el porcentaje de incorporación de farnesilo tritiado en presencia del compuesto de ensayo, frente a su incorporación en los pocillos testigo (ausencia de inhibidor). A partir de las dosis-respuestas obtenidas, se determinan los valores de la concentración inhibitoria al 50 % (IC<sub>50</sub>; del inglés, inhibitory concentra-  
tion), es decir, la concentración requerida para producir la  
mitad de la farnesilación máxima del Bt-KTKCVIS.

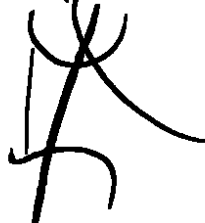
Usando el ensayo anteriormente descrito se halló que el compuesto (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona tenía un valor de IC<sub>50</sub> para inhibir la farnesilación del péptido KTKCVIS biotinilado que era inferior a 500 nM.

Los ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar aspectos del presente invento. Con ellos no se pretende limitar, ni debe interpretarse que limitan, el invento del modo más completamente aquí descrito y expuesto en las reivindicaciones.

#### EJEMPLO 1

6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1H-quinolein-2-ona

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (31,19 ml, 427 milimoles) a 6-bromo-4-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-quinoleína (20,95 g, 42,76 milimoles) en tolueno (150 ml) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> seco. Se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante 15 horas. Se eliminaron el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso bajo presión reducida. Se recogió el cloruro crudo en tolueno y se concentró la mezcla bajo vacío. Se disolvió el sólido resultante en THF (10 ml) y durante 10 minutos se hizo burbujear amoníaco gaseoso (NH<sub>3</sub>) a través de

54  


- esta disolución a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental y bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 1,5 horas más. Una vez eliminado el THF, se sometió la mezcla de productos a reparto entre  $\text{CHCl}_3$  y agua. La capa orgánica fue
- 5 lavada, secada sobre  $\text{MgSO}_4$  y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice, con  $\text{CHCl}_3$  y luego con  $\text{MeOH-CHCl}_3\text{-NH}_4\text{OH}$  (2:98:0,1 a 7:93:0,1) como eluyentes, para obtener el compuesto del título (17,89 g, 88 % de rendimiento).
- 10 Espectrometría de masas por ionización química (CI-MS; del inglés, chemical ionization mass spectrometry):  $m/z$  473,8 [M+1].

#### EJEMPLO 2

- 15 4-(3-cloro-fenil)-6-((6-cloro-piridin-3-il)-[(4-metoxi-bencilideno)-amino]-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

- 2A, 4-(3-cloro-fenil)-6-((6-cloro-piridin-3-il)-[(4-metoxi-bencilideno)-amino]-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil)-1H-
- 20 -quinolein-2-ona

- Se añadió gota a gota p-anisaldehído (6,09 ml, 50,06 milimoles) a una disolución del compuesto del título del Ejemplo 1 (11,89 g, 25,03 milimoles) en ácido acético (75 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental
- 25 tal durante 4 horas, después de lo cual fue enfriada a  $0^{\circ}\text{C}$ . Se añadieron 10 ml de hidróxido amónico, lo que fue seguido de la adición de acetato de etilo. Después de la separación, la capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre  $\text{MgSO}_4$  y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste
- 30 fue sometido a cromatografía en gel de sílice, utilizando  $\text{MeOH-CHCl}_3\text{-NH}_4\text{OH}$  (1:99:0,1 a 5:95:0,1) como eluyentes, para obtener el compuesto del título del Ejemplo 2A en forma de sólido blanco (11,58 g, 78 % de rendimiento).

55  
4

CI-MS: m/z 594,1, 596,1 [M+1].

2B. 4-(3-cloro-fenil)-6-((6-cloro-piridin-3-il)-[(4-metoxi-bencilideno)-amino]-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil)-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

5           Se añadieron (bromometil)ciclopropano (2,42 ml, 24,96 milimoles), cloruro de benciltrietilamonio (2,59 g, 11,34 milimoles), yoduro sódico (0,85 g, 5,67 milimoles) y una disolución acuosa de NaOH al 40 % (30 ml) a una disolución del compuesto del título del Ejemplo 2A (10,78 g, 18,14  
10 milimoles) en THF (2,5 ml). La mezcla de reacción fue calentada a 65°C durante 4 horas, después de lo cual se eliminó el THF. La mezcla cruda de productos fue sometida a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para obtener el  
15 producto crudo. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice, con MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1,5:98,5:0,1) como eluyentes, para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (8,49 g, 13,10 milimoles, 72 % de rendimiento).

CI-MS: m/z 648,1 [M+1].

20

EJEMPLO 3 y EJEMPLO 4

Enantiómeros (+) y (-) de 4-(3-cloro-fenil)-6-((6-cloro-piridin-3-il)-[(4-metoxi-bencilideno)-amino]-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

25           Se separaron los enantiómeros del compuesto del título del Ejemplo 2 (1,322 g) y se purificaron por cromatografía líquida de alta eficacia sobre CHIRALCEL™ OD (fabricado por Daicel Chemical Industries, LTD, Osaka, Japón; 2,2 cm x 25 cm, 10 µm; eluyente: hexano/etanol/metanol/dietilamina,  
30 80/10/10/0,1; 25°C). Bajo estas condiciones, se obtuvieron 0,595 g del enantiómero que es eluido más rápidamente, el enantiómero A (Ejemplo 3): (+)-4-(3-cloro-fenil)-6-((6-cloro-piridin-3-il)-[(4-metoxi-bencilideno)-amino]-(3-metil-3H-

56  
145

-imidazol-4-il)-metil}-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, y 0,511 g del enantiómero que se mueve más lentamente, el enantiómero B (Ejemplo 4): (-)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-[(4-metoxi-bencilideno)-amino]-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil}-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona. Ambos enantiómeros tenían una pureza óptica > 99 %.

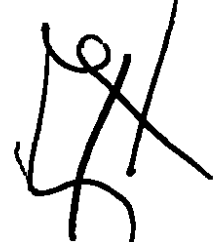
#### EJEMPLO 5

4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

5A. 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1H-quinolein-2-ona

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,61 ml, 22,06 milimoles) a 6-bromo-4-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-quinoleína (1,08 g, 2,21 milimoles) en tolueno (8,5 ml) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> seco. Se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante 15 horas. Se eliminaron el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso bajo presión reducida. Se recogió el cloruro crudo en tolueno y se concentró la mezcla bajo vacío. Se disolvió el sólido resultante en THF (10 ml) y, a esta disolución a -78°C, se añadió p-metoxibencilamina (1,44 ml, 11,03 milimoles) en THF (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C y bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 horas. Una vez eliminado el THF, se sometió la mezcla de productos a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica fue lavada, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice, con MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (2:98:0,1) como eluyentes, para obtener el compuesto del título del Ejemplo 5A (0,482 g, 52 % de rendimiento).

CI-MS: m/z 596,1 [M+1].

57 

5B. 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

Se utilizó un procedimiento igual al descrito en el  
5 Ejemplo 2B salvo porque se usó 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1H-quinolein-2-ona (0,682 g, 1,14 milimoles) en vez de 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-[(4-metoxi-bencilideno)-amino]-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-  
10 -1H-quinolein-2-ona, para obtener el compuesto del título (0,315 g, 0,485 milimoles, 43 % de rendimiento).  
CI-MS: m/z 650,1 [M+1].

EJEMPLO 6 y EJEMPLO 7

15 Enantiómeros (+) y (-) de 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

Se separaron los enantiómeros del compuesto del título del Ejemplo 5, 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona (3,05 g) y se purificaron mediante cromatografía líquida de alta eficacia sobre CHIRALPAK™ AD (fabricado por Daicel Chemical Industries, LTD, Osaka, Japón; 2,2 cm x 25 cm, 10 µm; eluyente:  
20 hexano/etanol/metanol/dietilamina, 80/10/10/0,1; 25°C). Bajo estas condiciones, se obtuvieron 1,56 g del enantiómero que es eluido más rápidamente, el enantiómero A (Ejemplo 6): (+)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, y 1,07 g del enantiómero que se mueve más lentamente, el enantiómero B (Ejemplo 7): (-)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-  
30

-1H-quinolein-2-ona. Ambos enantiómeros tenían una pureza óptica > 99 %.

#### EJEMPLO 8

5 (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

Procedimiento 1; conversión del Ejemplo 4

Se añadió lentamente ácido clorhídrico 2 N (20 ml) a una disolución del compuesto del título del Ejemplo 4, el enantiómero de 4-(3-cloro-fenil)-6-((6-cloro-piridin-3-il)-[(4-metoxi-bencilideno)-amino]-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona (1,41 g, 1,74 milimoles) que se mueve más lentamente, en THF (200 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después de lo cual fue enfriada a 0°C. Se añadió una disolución acuosa de carbonato potásico, lo que fue seguido de la adición de acetato de etilo. Después de la separación, la capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice, con MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1:99:0,1 a 2:98:0,1) como eluyentes, para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,844 g, 1,59 milimoles, 90 % de rendimiento); es el enantiómero de 6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona que es eluido más rápidamente, con una pureza óptica > 99 %.

CI-MS: m/z 530,1, 532,1 [M+1].

30 Procedimiento 2; conversión del Ejemplo 7

Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (TFA, 6,5 ml), a 0°C, a una disolución del compuesto del título del Ejemplo 7 (el enantiómero que se mueve más lentamente), (-)-

59  
14  
4

- 44 -

-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-ben-  
cilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropil-  
metil-1H-quinolein-2-ona (1,07 g, 1,64 milimoles), en diclo-  
rometano (6,5 ml). La mezcla de reacción fue agitada a tempe-  
5 ratura ambiental durante 80 minutos, después de lo cual fue  
diluida con DCM (10 ml) y fue vertida en una disolución acuo-  
sa enfriada de carbonato potásico. Después de la separación,  
la capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub>  
y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste  
10 fue sometido a cromatografía en gel de sílice, utilizando  
MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1,5:98,5:0,15) como eluyentes, para obtener  
el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,588 g,  
1,11 milimoles, 68 % de rendimiento); es el enantiómero de  
6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-  
15 -metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-  
ona que es eluido más rápidamente, con una pureza óptica >  
99 %.  
CI-MS: m/z 530,1, 532,1 [M+1].

20

#### EJEMPLO 9

(-)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-  
-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quino-  
lein-2-ona

#### Procedimiento 1; conversión del Ejemplo 3

25

Siguiendo un procedimiento igual al descrito en el  
Ejemplo 8 para la conversión del Ejemplo 4, el compuesto del  
título del Ejemplo 3, el enantiómero de 4-(3-cloro-fenil)-6-  
-[(6-cloro-piridin-3-il)-[(4-metoxi-bencilideno)-amino]-(3-  
-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quino-  
30 lein-2-ona (1,98 g, 3,05 milimoles) que es eluido más rápida-  
mente, proporcionó el compuesto del título en forma de sólido  
blanco (1,51 g, 2,85 milimoles, 93 % de rendimiento). Es el  
enantiómero de 6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-

60  
20

- 45 -

-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona que se mueve más lentamente, con una pureza óptica > 99 %.

CI-MS: m/z 530,1, 532,1 [M+1].

5 Procedimiento 2; conversión del Ejemplo 6

Siguiendo un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 8 para la conversión del Ejemplo 7, el compuesto del título del Ejemplo 6 (el enantiómero que es eluido más rápidamente), (+)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona (0,249 g, 0,384 milimoles), proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,137 g, 0,252 milimoles, 66 % de rendimiento). Es el enantiómero de 6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona que se mueve más lentamente, con una pureza óptica > 98 %.

CI-MS: m/z 530,1, 532,1 [M+1].

20

EJEMPLO 10 y EJEMPLO 11

Enantiómeros (+) y (-) de 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroxi-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

Se añadieron 38 ml de ácido sulfúrico 1 N a una disolución del compuesto del título del Ejemplo 2 (4,31 g, 6,64 milimoles) en THF (30 ml). Una vez que se hubo enfriado la mezcla a 0°C, se añadió gota a gota una disolución de nitrito sódico (NaNO<sub>2</sub>, 1,45 g, 20,99 milimoles) en agua (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 7 horas, después de lo cual se añadió acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con una disolución saturada de carbonato potásico y con salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste

fue sometido a cromatografía en gel de sílice, utilizando MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (2:98:0,1) como eluyentes, para obtener 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroxi-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona en forma de sólido blanco (3,32 g, 94 % de rendimiento). CI-MS: m/z 530,9 [M+1].

Se separaron los enantiómeros de (+/-)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroxi-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona (3,002 g) y se purificaron mediante cromatografía líquida de alta eficacia sobre CHIRALCEL<sup>®</sup> OD (fabricado por Daicel Chemical Industries, LTD, Osaka, Japón; 2,2 cm x 25 cm, 10 µm; eluyente: hexano/etanol/metanol, 85/7,5/7,5; 25°C). Bajo estas condiciones, se obtuvieron 1,14 g del enantiómero que era eluido más rápidamente, el enantiómero A (Ejemplo 10): (-)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroxi-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, y 0,7 g del enantiómero que se movía más lentamente, el enantiómero B (Ejemplo 11): (+)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroxi-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona. Ambos enantiómeros tenían una pureza óptica > 98 %.

#### EJEMPLO 12

25 Sal dihidrocloruro de (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-  
-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclo-  
propilmetil-1H-quinolein-2-ona

Se añadió una disolución de HCl en éter dietílico (1 M, 4,77 ml, 4,77 milimoles) a una disolución de (+)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroxi-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona (0,844 g, 1,59 milimoles) en DCM (10 ml). Se agitó la suspensión durante 2 horas. Tras una filtración se obtuvo el com-

62  
✓

puesto del título del Ejemplo 12 en forma de sólido blanco (0,78 g, 1,29 milimoles, 81,4 % de rendimiento).

### EJEMPLO 13

5 Sal dihidrocloruro de (-)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-  
-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclo-  
propilmetil-1H-quinolein-2-ona

10 Siguiendo un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 12, la (-)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroxi-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona (0,252 g, 0,474 milimoles) generó la sal dihidrocloruro en forma de sólido blanco (0,167 g, 0,28 milimoles, 58 % de rendimiento).

15

### EJEMPLO 14

6-[amino-(6-metil-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-  
-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-metil-1H-quinolein-2-ona

14A. 6-[amino-(6-metil-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-  
-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1H-quinolein-2-ona

20

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,18 ml, 2,51 milimoles) a [4-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-quinolein-6-il]-(6-metil-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanol (0,118 g, 0,251 milimoles) en tolueno (5 ml) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> seco. Se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante 15 horas. Se eliminaron el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso bajo presión reducida. Se recogió el cloruro crudo en tolueno y se concentró la mezcla bajo vacío. Se disolvió el sólido resultante en THF (10 ml) y durante 10 minutos se hizo burbujear amoníaco gaseoso (NH<sub>3</sub>) a través de esta disolución a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental y bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1,5 horas más. Una vez eliminado el THF, se sometió la mezcla de productos a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica fue

25

30

63  
16

lavada, secada sobre  $\text{MgSO}_4$  y concentrada bajo vacío para obtener un sólido marrón. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice, con  $\text{CHCl}_3$  y luego con  $\text{MeOH-CHCl}_3\text{-NH}_4\text{OH}$  (5:95:0,1 a 10:89:1) como eluyentes, para obtener el compuesto del título del Ejemplo 14A en forma de sólido blanco (53 mg, 0,116 milimoles, 46,4 % de rendimiento).  
CI-MS: m/z 456,3 [M+1].

14B. 6-[amino-(6-metil-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-metil-1H-quinolein-2-ona

10 Se añadieron una disolución acuosa de NaOH al 40 % (0,1 ml), cloruro de benciltriethylamonio (6,5 mg, 0,074 milimoles) y yoduro de metilo (0,0046 ml, 0,0743 milimoles) a una disolución del compuesto del título del Ejemplo 14A (26 mg, 0,057 milimoles) en THF (2,5 ml). La mezcla de reacción fue  
15 agitada a temperatura ambiental durante 3 horas, después de lo cual se eliminó el THF. La mezcla cruda de productos fue sometida a reparto entre  $\text{CHCl}_3$  y agua. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre  $\text{MgSO}_4$  y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste se purificó por  
20 cromatografía en capa fina, con  $\text{MeOH-CHCl}_3\text{-NH}_4\text{OH}$  (5:95:0,1) como fase móvil, para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (14,4 mg, 0,031 milimoles, 54 % de rendimiento).  
CI-MS: m/z 470,0 [M+1].

25

EJEMPLO 15

6-[amino-(6-metil-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

30 Se añadieron (bromometil)ciclopropano (0,0075 ml, 0,080 milimoles), cloruro de benciltriethylamonio (6,5 mg, 0,0286 milimoles), yoduro sódico (2,57 mg, 0,0171 milimoles) y una disolución acuosa de NaOH al 40 % (0,57 ml) a una diso-

64  
✓

lución del compuesto del título del Ejemplo 5A (26 mg, 0,057 milimoles) en THF (2,5 ml). La mezcla de reacción fue calentada a 65°C durante 3 horas, después de lo cual se eliminó el THF. La mezcla cruda de productos fue sometida a reparto  
5 entre CHCl<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice, con MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (2:98:0,1 a 5:95:0,1) como eluyentes, para obtener el compuesto del título en forma de  
10 sólido blanco (11 mg, 0,022 milimoles, 38 % de rendimiento).  
CI-MS: m/z 510,3 [M+1].

#### EJEMPLO 16

6-[amino-(piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-  
15 -(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

Se añadió cloroformiato de tricloroetilo (0,159 ml, 1,15 milimoles), a 0°C, a una disolución de 6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona (0,408 g,  
20 0,77 milimoles) en piridina (0,77 ml). La mezcla de reacción fue gradualmente calentada hasta la temperatura ambiental y fue agitada durante la noche. Una vez eliminada la piridina, la mezcla de productos fue recogida en diclorometano y agua. Después de la separación, la capa orgánica fue lavada con  
25 salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice, con MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1:99:0,1) como eluyentes, para obtener el carbamato de tricloroetilo en forma de sólido blanco (0,451 g, 0,64 milimoles, 83 % de rendimien-  
30 to).

CI-MS: m/z 705,8, 708,0 [M+1].

Se añadió polvo de zinc (87 mg) a una disolución del carbamato de tricloroetilo (34 mg, 0,048 milimoles) en ácido fórmico (0,96 ml). La mezcla de reacción fue agitada a

65  
4  
10

temperatura ambiental durante 15 minutos. Después de la adición de metanol, la mezcla fue filtrada a través de celita, seguida de una disolución saturada de carbonato potásico. El producto de filtración fue sometido a evaporación y fue sometido a extracción con cloroformo. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre  $\text{MgSO}_4$  y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice, con  $\text{MeOH-CHCl}_3\text{-NH}_4\text{OH}$  (2:98:0,1) como eluyentes, para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (25 mg, 100 % de rendimiento).

CI-MS:  $m/z$  496,1 [M+1].

66

**REIVINDICACIONES**

1. El compuesto (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, y sales y solvatos y  
5 profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, y compuestos isotópicamente marcados que proceden del mismo.
2. El compuesto (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona.
- 10 3. Un método para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es eficaz a la hora de inhibir la farnesil proteína transferasa.
- 15 4. Un método para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es eficaz a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal.
- 20 5. Un método para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en el que la cantidad del compuesto  
25 de acuerdo con la reivindicación 1 y la cantidad del agente quimioterapéutico son conjuntamente eficaces a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal.
- 30 6. Una composición farmacéutica para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es eficaz a la hora de inhibir la farnesil proteína transferasa, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

67  
12

7. Una composición farmacéutica para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es eficaz a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en la que la cantidad del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y la cantidad del agente quimioterapéutico son conjuntamente eficaces a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal.

9. Un método para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello del útero, carcinoma de vagina o carcinoma de vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de la glándula tiroidea, paratiroidea o suprarrenal), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocitarios, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales o carcinoma de la pelvis renal), malignidad pediátrica, neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del sistema nervioso central, tumores del eje espinal, gliomas del tronco del encéfalo o adenomas de hipófisis),



esófago de Barret (síndrome premaligno), enfermedad cutánea neoplásica, soriasis, micosis fungoides, hipertrofia prostática benigna, virus del papiloma humano (HPV) y restenosis en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal  
5 mamífero una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es eficaz a la hora de inhibir la farnesil proteína transferasa.

10. Un método para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de  
10 células no pequeñas (NSCLC), cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos  
15 (por ejemplo, sarcomas de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello del útero, carcinoma de vagina o carcinoma de vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de la glándula tiroidea, paratiroidea o suprarrenal), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocitarios, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales o  
25 carcinoma de la pelvis renal), malignidad pediátrica, neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del sistema nervioso central, tumores del eje espinal, gliomas del tronco del encéfalo o adenomas de hipófisis), esófago de Barret (síndrome premaligno), enfermedad cutánea  
30 neoplásica, soriasis, micosis fungoides, hipertrofia prostática benigna, virus del papiloma humano (HPV), y restenosis en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad de un compuesto de acuerdo con

la reivindicación 1 que es eficaz a la hora de tratar dicha enfermedad.

11. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre cáncer de pulmón, 5 cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores 10 ginecológicos (por ejemplo, sarcomas de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello del útero, carcinoma de vagina o carcinoma de vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de 15 la glándula tiroidea, paratiroidea o suprarrenal), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocitarios, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales o 20 carcinoma de la pelvis renal), malignidad pediátrica, neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del sistema nervioso central, tumores del eje espinal, gliomas del tronco del encéfalo o adenomas de hipófisis), esófago de Barret (síndrome premaligno), enfermedad cutánea 25 neoplásica, soriasis, micosis fungoides, hipertrofia prostática benigna, virus del papiloma humano (HPV) y restenosis en un animal mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es eficaz a la hora de inhibir la farnesil proteína transferasa, y un vehículo 30 farmacéuticamente aceptable.

12. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza

y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello del útero, carcinoma de vagina o carcinoma de vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de la glándula tiroidea, paratiroidea o suprarrenal), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocitarios, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales o carcinoma de la pelvis renal), malignidad pediátrica, neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del sistema nervioso central, tumores del eje espinal, gliomas del tronco del encéfalo o adenomas de hipófisis), esófago de Barret (síndrome premaligno), enfermedad cutánea neoplásica, soriasis, micosis fungoides, hipertrofia prostática benigna, virus del papiloma humano (HPV) y restenosis en un animal mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es eficaz a la hora de tratar dicha enfermedad, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25                   13. Un método para tratar un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, método que comprende administrar al animal mamífero una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre inhibidores de MMP-2, inhibidores de MMP-9, inhibidores de la transducción de señales, agentes antiproliferativos y agentes capaces de bloquear CTLA4, en el que las cantidades del compuesto y la sustancia o sustancias son conjuntamente eficaces a la hora de tratar el desarrollo de células anormales.

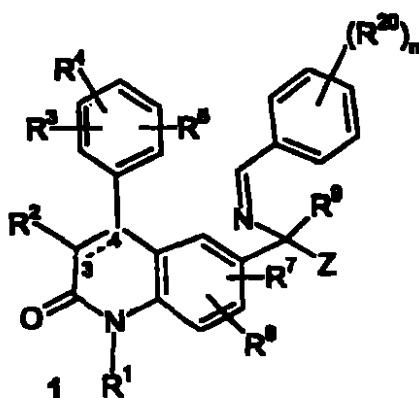
71  
X

14. Una composición farmacéutica para tratar un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, composición que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre inhibidores de MMP-2, inhibidores de MMP-9, inhibidores de la transducción de señales, agentes antiproliferativos y agentes capaces de bloquear CTLA4, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que las cantidades del compuesto y la sustancia o sustancias son conjuntamente eficaces a la hora de tratar el desarrollo de células anormales.

15. Un método para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, método que comprende administrar al animal mamífero una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con una terapia por radiación, en el que la cantidad del compuesto es, en combinación con la terapia por radiación, eficaz a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal en el animal mamífero.

16. Un método para sensibilizar células anormales de un animal mamífero para un tratamiento con terapia por radiación, método que comprende administrar al animal mamífero una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, cantidad que es eficaz a la hora de sensibilizar las células anormales para su tratamiento con radiación.

17. Un método para separar los enantiómeros (+) y (-) de un compuesto de fórmula 1 en una mezcla racémica



72

fórmula en la que

la línea discontinua indica un segundo enlace opcional que conecta C-3 y C-4 del anillo de quinolein-2-ona;

$R^1$  es seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_q-$   
 5  $C(O)R^{12}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_qC(O)OR^{15}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_qOR^{12}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_q-$   
 $CSO_2R^{15}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (arilo  
 $C_6-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (heterociclo de 4-10 miembros), en los  
 que dichos grupos  $R^1$  cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos  
 están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ ,  
 10 un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de  
 4-10 miembros; y los grupos  $R^1$  precedentes, salvo H pero  
 incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados  
 anteriormente referidos, están opcionalmente sustituidos con  
 de 1 a 4 grupos  $R^6$ ;

15  $R^2$  es halo, ciano,  $-C(O)OR^{15}$  o un grupo seleccionado  
 entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  
 $R^{12}$ ;

cada uno de  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente  
 seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenoilo  $C_2-C_{10}$ , alqui-  
 20 nilo  $C_2-C_{10}$ , halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluoro-  
 metoxilo, azido,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ ,  
 $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{13}SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  
 $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-CH=NOR^{12}$ ,  $-S(O)_jR^{12}$  en que j es un número entero de  
 0 a 2,  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (arilo  $C_6-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (heterociclo de  
 25 4-10 miembros),  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t-$   
 $C=CR^{16}$ ; y en los que los restos cicloalquilo, arilo y hetero-  
 ciclo de los grupos precedentes están opcionalmente fusiona-  
 dos con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$   
 o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y dichos grupos  
 30 alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo están  
 opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes indepen-  
 dientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluo-  
 rometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^{13}SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  
 $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ ,

73

$-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-OR^{12}$ , alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros);

Z es un grupo heterocíclico aromático de 4-10 miembros, sustituido con de 1 a 4 sustituyentes  $R^6$ ;

$R^9$  es  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (imidazolilo) o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (piridinilo) en los que dichos restos imidazolilo y piridinilo están sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes  $R^6$ ;

cada  $R^{12}$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros); dichos grupos  $R^{12}$  cicloalquilicos, arílicos y heterocíclicos están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los sustituyentes  $R^{12}$  precedentes, salvo H pero incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados, están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ , hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$  y alcóxilo  $C_1-C_6$ ;

cada t es independientemente un número entero de 0 a 5, y cada q es independientemente un número entero de 1 a 5;

cada uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$  y, cuando  $R^{13}$  y  $R^{14}$  están como  $-(CR^{13}R^{14})_q$  o  $-(CR^{13}R^{14})_t$ , cada uno es independientemente definido para cada iteración de q o t superior a 1;

$R^{15}$  es seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$  salvo porque  $R^{15}$  no es H;

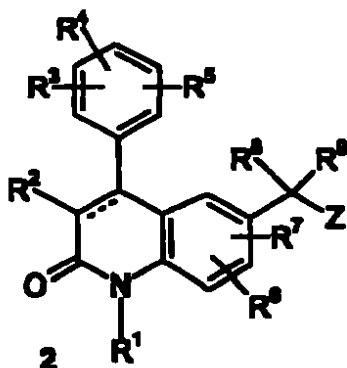
$R^{16}$  es seleccionado entre la lista de sustituyentes proporcionada en la definición de  $R^{12}$  y  $-SiR^{17}R^{18}R^{19}$ ;

cada uno de  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  es independientemente seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la defini-

$R^{20}$  es H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo,  $-OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ , ciano,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-SR^{12}$ , o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), en el que dicho grupo  $R^{20}$  arílico está sustituido con de 1 a 4 grupos  $R^6$ ; y

10        método que comprende aplicar una porción de, o toda, dicha mezcla racémica a un aparato para separación quiral bajo unas condiciones adecuadas para la separación de moléculas quirales,

18. un método para sintetizar un enantiómero (+) o (-) de fórmula 2



20        la línea discontinua indica un segundo enlace opcional  
que conecta C-3 y C-4 del anillo de quinolein-2-ona;

R<sup>1</sup> es seleccionado entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>q</sub>-C(O)R<sup>12</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>15</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>q</sub>-CSO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub>(heterociclo de 4-10 miembros), en los

175  
X

que dichos grupos  $R^1$  cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los grupos  $R^1$  precedentes, salvo H pero  
5 incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados anteriormente referidos, están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 grupos  $R^6$ ;

$R^2$  es halo, ciano,  $-C(O)OR^{15}$  o un grupo seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  
10  $R^{12}$ ;

cada uno de  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquini-  
nilo  $C_2-C_{10}$ , halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ ,  
15  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{13}SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  
 $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-CH=NOR^{12}$ ,  $-S(O)_jR^{12}$  en que j es un número entero de 0 a 2,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros),  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$ -  
 $C=CR^{16}$ ; y en los que los restos cicloalquilo, arilo y hetero-  
20 ciclo de los grupos precedentes están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y dichos grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo están  
opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes indepen-  
25 dientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^{13}SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  
 $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ ,  
 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-OR^{12}$ , alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquini-  
nilo  $C_2-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (he-  
30 terociclo de 4-10 miembros);

Z es un grupo heterocíclico aromático de 4-10 miembros, sustituido con de 1 a 4 sustituyentes  $R^6$ ;

$R^9$  es  $-NH_2$ ,  $-NH$  (alquilo  $C_1-C_{10}$ ) o  $-N$  (alquilo  $C_1-C_{10}$ ) (alquilo  $C_1-C_{10}$ );

76  
X

$R^9$  es  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (imidazolilo) o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (piridinilo) en los que dichos restos imidazolilo y piridinilo están sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes  $R^6$ ;

cada  $R^{12}$  es independientemente seleccionado entre H,  
5 alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$ -  
(arilo  $C_6-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros);  
dichos grupos  $R^{12}$  cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos  
están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un  
grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10  
10 miembros; y los sustituyentes  $R^{12}$  precedentes, salvo H pero  
incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados,  
están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes  
independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro,  
trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)O-$   
15  $R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ , hidroxilo,  
alquilo  $C_1-C_6$  y alcoxilo  $C_1-C_6$ ;

cada t es independientemente un número entero de 0 a 5,  
y cada q es independientemente un número entero de 1 a 5;

cada uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es independientemente H o alquilo  
20  $C_1-C_6$  y, cuando  $R^{13}$  y  $R^{14}$  están como  $-(CR^{13}R^{14})_q$  o  $-(CR^{13}R^{14})_t$ ,  
cada uno es independientemente definido para cada iteración  
de q o t superior a 1;

$R^{15}$  es seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$  salvo porque  $R^{15}$  no es H;

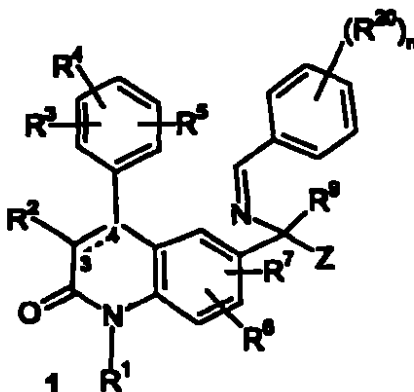
25  $R^{16}$  es seleccionado entre la lista de sustituyentes  
proporcionada en la definición de  $R^{12}$  y  $-\text{Si}R^{17}R^{18}R^{19}$ ; y

cada uno de  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  es independientemente seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$  salvo porque al menos uno de  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  no es  
30 H;

método que comprende .

a) obtener una mezcla racémica que comprende los enantiómeros (+) y (-) de un compuesto de fórmula 1

77  
X



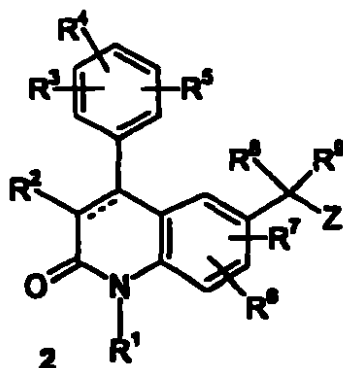
en la que  $R^{20}$  es H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenoilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo,  $-OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ , ciano,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-SR^{12}$ , o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), estando sustituido dicho grupo  $R^{20}$  arílico con de 1 a 4 grupos  $R^6$ , n es un número entero seleccionado de 1 a 3, y en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son como se definieron anteriormente;

b) aplicar una porción de, o toda, la mezcla racémica procedente de la operación (a) a un aparato para separación quiral bajo unas condiciones adecuadas para la separación de moléculas quirales y obtener de dicho aparato, después del sometimiento a dichas condiciones, los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 1 separados; y

c) convertir el resto bencilidina del enantiómero separado (+) o (-) de fórmula 1 procedente de la operación (b) en un resto amínico  $R^8$ , en el que  $R^8$  es como se definió anteriormente, obteniéndose de este modo un enantiómero separado (+) o (-) de un compuesto de fórmula 2.

19. Un método de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la mezcla racémica de la operación (a) es obtenida al convertir los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 2 de una mezcla racémica

78



fórmula en la que

Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son los mismos que los seleccionados para Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ en la reivindicación 9,

- 5 y en la que R⁹ es -NR¹²R¹³, siendo R¹² seleccionado entre H, alquilo C₁-C₁₀, -(CR¹³R¹⁴)<sub>t</sub> (cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR¹³R¹⁴)<sub>t</sub> (arilo C₆-C₁₀), y -(CR¹³R¹⁴)<sub>t</sub> (heterociclo de 4-10 miembros), estando dichos grupos R¹² cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos opcio-
- 10 nalmente fusionados con un grupo arilo C₆-C₁₀, un grupo cíclico saturado C₅-C₈ o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros, y estando opcionalmente sustituidos dichos sustituyentes R¹², salvo H pero incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados, con de 1 a 3 sustituyentes independien-
- 15 temente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -OC(O)R¹³, -NR¹³C(O)R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ y alcoxilo C₁-C₆;

siendo cada uno de R¹³ y R¹⁴ independientemente H o al-

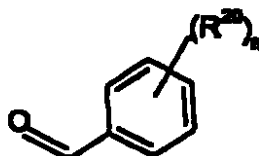
20 quilo C₁-C₆ y, cuando R¹³ y R¹⁴ son -(CR¹³R¹⁴)<sub>q</sub> o -(CR¹³R¹⁴)<sub>t</sub>, siendo cada uno independientemente definido para cada iteración de q o t superior a 1,

y siendo cada t independientemente un número entero de 0 a 5, y siendo cada q independientemente un número entero de

25 1 a 5,

en los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 1.

20. Un método de acuerdo con la reivindicación 19, en el que la conversión de los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 2 en los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 1 comprende hacer reaccionar la mezcla racémica que comprende los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 2 con un benzaldehído de fórmula 3



3

en la que

$R^{20}$  es H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo,  $-OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ , ciano,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-SR^{12}$ , o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), estando sustituido dicho grupo  $R^{20}$  arílico con de 1 a 4 grupos  $R^6$ ;

n es un número entero seleccionado de 1 a 3;

15 cada  $R^{12}$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros); estando dichos grupos  $R^{12}$  cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ ,  
20 un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y estando los sustituyentes  $R^{12}$  precedentes, salvo H pero incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados, opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano,   
25 nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ , hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$  y alcoxilo  $C_1-C_6$ ;

cada t es independientemente un número entero de 0 a 5 y cada q es independientemente un número entero de 1 a 5; y

80

cada uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$  y, cuando  $R^{13}$  y  $R^{14}$  están como  $-(CR^{13}-R^{14})_q$  o  $-(CR^{13}R^{14})_t$ , cada uno es independientemente definido para cada iteración de q o t superior a 1.

- 5                    21. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, en el que  $R^{20}$  es H o  $-OR^{12}$ , y  $R^{12}$  es alquilo  $C_1-C_{10}$ , y n es 1.

81  
20

COMPUESTO ANTICANCEROSO Y MÉTODO DE SEPARACIÓN DE  
ENANTIÓMEROS ÚTIL PARA SINTETIZAR DICHO COMPUESTO

Resumen

El presente invento se refiere al compuesto (+)-6-  
5 -[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-me-  
til]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona,  
sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y  
profármacos del mismo, y al uso de dicho compuesto para inhi-  
bir un desarrollo celular anormal, incluyendo el cáncer, en  
10 animales mamíferos. El invento se refiere también a métodos  
útiles para sintetizar el susodicho compuesto.

**Certificación**

Doña Esther González García  
Intérprete Jurada de Inglés  
certifica que la que antecede es traducción fiel y com-  
pleta al Español  
de un documento redactado en Madrid  
En Madrid a 31/10/2005

Esther González García  
a/c Elizaburu S. A.  
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid  
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810  
Intérprete Jurado del idioma Inglés

Firma



82  
57

PA 300382

# THE UNITED STATES OF AMERICA

**TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:**

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE**

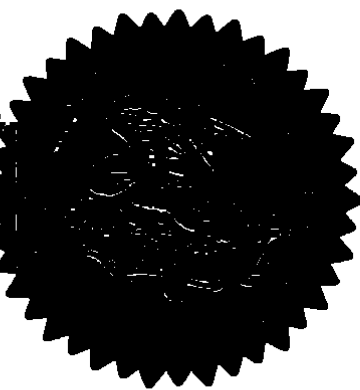
**United States Patent and Trademark Office**

**September 18, 2000**

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

**APPLICATION NUMBER: 60/177,718**

**FILING DATE: *January 21, 2000***



**By Authority of the  
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

*P. R. Grant*

**P. R. GRANT  
Certifying Officer**

01-24-00

AIPROV 83  
26

1c714 U.S. PTO



01/21/00

## PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

|                                                                                                                                                                                                                               |            |                |                                                      |          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|------------------------------------------------------|----------|
| Docket Number                                                                                                                                                                                                                 |            | PC10794        | Type a plus sign (+) inside this box                 | +        |
| INVENTOR(s)/APPLICANT(s)                                                                                                                                                                                                      |            |                |                                                      |          |
| LAST NAME                                                                                                                                                                                                                     | FIRST NAME | MIDDLE INITIAL | RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY) |          |
| Yang                                                                                                                                                                                                                          | Bingwei    | V.             | Waterford, CT                                        |          |
|                                                                                                                                                                                                                               |            |                |                                                      |          |
|                                                                                                                                                                                                                               |            |                |                                                      |          |
|                                                                                                                                                                                                                               |            |                |                                                      |          |
|                                                                                                                                                                                                                               |            |                |                                                      |          |
| TITLE OF THE INVENTION (250 characters max)                                                                                                                                                                                   |            |                |                                                      |          |
| ANTICANCER COMPOUND AND ENANTIOMER SEPARATION METHOD USEFUL FOR SYNTHESIZING SAID COMPOUND                                                                                                                                    |            |                |                                                      |          |
| CORRESPONDENCE ADDRESS                                                                                                                                                                                                        |            |                |                                                      |          |
| Paul H. Ginsburg<br>Pfizer Inc<br>235 East 42nd Street<br>New York, NY 10017-5755                                                                                                                                             |            |                |                                                      |          |
| ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)                                                                                                                                                                             |            |                |                                                      |          |
| <input checked="" type="checkbox"/> Specification Number of Pages <u>32</u> <input checked="" type="checkbox"/> Claim(s) Number of Pages <u>10</u> pages                                                                      |            |                |                                                      |          |
| <input type="checkbox"/> Drawing(s) Number of Sheets <input checked="" type="checkbox"/> Other (specify) Abstract <u>1</u> page                                                                                               |            |                |                                                      |          |
| METHOD OF PAYMENT (check one)                                                                                                                                                                                                 |            |                |                                                      |          |
| <input type="checkbox"/> A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees                                                                                                                              |            |                | PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(S)                     | \$150.00 |
| <input checked="" type="checkbox"/> The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: <u>16-1445</u> . Two copies of this page are enclosed. |            |                |                                                      |          |

1c714 U.S. PTO  
01/21/00

Was invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.



No.



Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: \_\_\_\_\_

Respectfully submitted,

SIGNATURE

Eristina L. KonatasDATE: January 21, 2000

TYPED or PRINTED NAME

Eristina L. KonatasREGISTRATION NO: 37,864

(if appropriate)



Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

USPRODOCLANGS&amp;L/PL/DOCS&amp;LDOC/MGMS

EXPRESS MAIL NO. EL162813886 US

EXPRESS MAIL NO. EL162813886US

84  
5  
00

**ANTICANCER COMPOUND AND ENANTIOMER SEPARATION METHOD USEFUL FOR  
SYNTHESIZING SAID COMPOUND**

**Background of the Invention**

5 This invention relates to a compound that can be used in the treatment of hyperproliferative disease, such as cancer, in mammals. This invention also relates to a method of using this compound, namely (+)-8-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one, in the treatment of hyperproliferative disease in mammals, especially humans, and to  
10 pharmaceutical compositions containing these enantiomers. This invention further relates to a method of separating enantiomers in a racemic mixture from one another, which method can be utilized to obtain the aforementioned compound of the invention.

Oncogenes frequently encode protein components of signal transduction pathways which lead to stimulation of cell growth and mitogenesis. Oncogene expression in cultured  
15 cells leads to cellular transformation, characterized by the ability of cells to grow in soft agar and the growth of cells as dense foci lacking the contact inhibition exhibited by non-transformed cells. Mutation and/or overexpression of certain oncogenes is frequently associated with human cancer.

To acquire transforming potential, the precursor of the Ras oncoprotein must undergo  
20 farnesylation of the cysteine residue located in a carboxyl-terminal tetrapeptide. Inhibitors of the enzyme that catalyzes this modification, farnesyl protein transferase, have therefore been suggested as agents to combat tumors in which Ras contributes to transformation. Mutated, oncogenic forms of Ras are frequently found in many human cancers, most notably in more than 50% of colon and pancreatic carcinomas (Kohl *et al.*, *Science*, Vol. 260, 1834 to 1837,  
25 1993, incorporated herein in its entirety by reference). The compound of the present invention exhibits activity as an inhibitor of the enzyme farnesyl protein transferase and therefore is believed to be useful as an anti-cancer and anti-tumor agent. Further, the compound of the present invention may be active against any tumors that proliferate by virtue of farnesyl protein transferase.

30 The racemate 8-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one and other compounds that can inhibit farnesyl protein transferase are disclosed in United States Provisional Patent Application No. 60/119,702, filed February 11, 1999. U.S. 60/119,702 is hereby incorporated by reference in its entirety.

35 Other compounds that are indicated as having activity inhibiting farnesyl protein transferase are referred to in International Publication Number WO 97/21701, entitled "Farnesyl Protein Transferase Inhibiting (Imidazol-5-yl)methyl-2-quinolinone Derivatives",

EXPRESS MAIL NO. EL162813886 US

6017718 12100

85  
80

which has an International Publication Date of June 19, 1997; in International Publication Number WO 97/18443, entitled "Farnesyl Transferase Inhibiting 2-Quinolone Derivatives", which has an International Publication Date of May 9, 1997; PCT/B99/01393, filed August 5, 1999, entitled "2-Quinolone derivatives Useful as Anticancer Agents"; and PCT/B99/01398, filed August 8, 1999, entitled "Alkynyl-Substituted Quinoln-2-one Derivatives Useful as Anticancer Agents"; all of which are incorporated herein by reference in their entireties.

Summary of the invention

The present invention relates to the compound (+)-6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one and to pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, and to prodrugs thereof.

"(+)-6-[Amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one" refers to the dextrorotatory isomer of 6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one. The dextrorotatory isomer of 6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one has been found to have greater activity in inhibiting the enzyme farnesyl protein transferase than the levorotatory isomer. The term "(+)-6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one" for purposes of the present invention and unless otherwise indicated herein, however, also refers to compositions consisting essentially of (+)-6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one substantially free of (-)-6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one, the levorotatory isomer of 6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one. The term "substantially free" means that the amount of the dextrorotatory isomer predominates the composition relative to the levorotatory isomer of 6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one. More specifically, this means that the amount of the dextrorotatory isomer relative to the levorotatory isomer by weight is at least about 90%, preferably greater than about 95%, more preferably greater than about 99%.

The phrases "racemate", "racemic mixture", and other like phrases refer to generally equimolar proportions of a levorotatory isomer and a dextrorotatory isomer of a compound in a composition.

This invention also relates to a method of inhibiting abnormal cell growth in a mammal comprising administering to said mammal an amount of the aforementioned compound of the

5017718 12100

EXPRESS MAIL NO. EL462813886US

86  
[Handwritten signature]

invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or prodrug thereof, that is effective in inhibiting farnesyl protein transferase.

This invention also relates to a method of inhibiting abnormal cell growth in a mammal comprising administering to said mammal an amount of the aforementioned compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or prodrug thereof, that is effective in inhibiting abnormal cell growth.

This invention further relates to a method of inhibiting abnormal cell growth in a mammal which comprises administering to said mammal an amount of the aforementioned compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or prodrug thereof, in combination with an amount of a chemotherapeutic, wherein the amounts of the compound, salt, solvate, or prodrug, and the chemotherapeutic are together effective in inhibiting abnormal cell growth. Several chemotherapeutics are known in the art, and these can be used in the present invention. In one embodiment, the chemotherapeutic is selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, anti-hormones, e.g. anti-androgens.

This invention further relates to a method for inhibiting abnormal cell growth in a mammal which method comprises administering to the mammal an amount of the aforementioned compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or prodrug thereof, in combination with radiation therapy, wherein the amount of the compound, salt, solvate or prodrug is in combination with the radiation therapy effective in inhibiting abnormal cell growth in the mammal. Techniques for administering radiation therapy are known in the art, and these techniques can be used in the combination therapy described herein. The administration of the compound of the invention in this combination therapy can be determined as described herein.

It is believed that the compound of the invention can render abnormal cells more sensitive to treatment with radiation for purposes of killing and/or inhibiting the growth of such cells. Accordingly, this invention further relates to a method for sensitizing abnormal cells in a mammal to treatment with radiation which comprises administering to the mammal an amount of the compound of the invention, pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or prodrug thereof, which amount is effective in sensitizing abnormal cells to treatment with radiation. The amount of the compound, salt, solvate, or prodrug in this method can be determined according to the means for ascertaining effective amounts of the compound of the invention described herein.

This invention further relates to a pharmaceutical composition for inhibiting abnormal cell growth in a mammal comprising an amount of the aforementioned compound of the

60177718 12100

EXPRESS MAIL NO. EL162813886 US

87

4

invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or prodrug thereof, that is effective in inhibiting farnesyl protein transferase, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention further relates to a pharmaceutical composition for inhibiting abnormal cell growth in a mammal comprising an amount of the aforementioned compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or prodrug thereof, that is effective in inhibiting abnormal cell growth, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for inhibiting abnormal cell growth in a mammal which comprises an amount of the aforementioned compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or prodrug thereof, in combination with an amount of a chemotherapeutic, wherein the amounts of the compound, salt, solvate, or prodrug, and of the chemotherapeutic are together effective in inhibiting abnormal cell growth. Many chemotherapeutics are presently known in the art. In one embodiment, the chemotherapeutic is selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, anti-hormones, e.g. anti-androgens, and a pharmaceutically acceptable carrier.

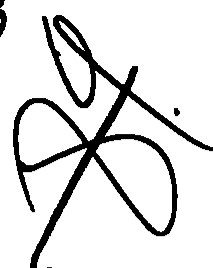
This invention also relates to a method of and to a pharmaceutical composition for inhibiting abnormal cell growth in a mammal which comprises an amount of the compound of the invention, a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, a prodrug thereof, or an isotopically-labelled derivative thereof, and an amount of one or more substances selected from anti-angiogenesis agents, signal transduction inhibitors, and antiproliferative agents.

Anti-angiogenesis agents, such as MMP-2 (matrix-metalloproteinase 2) inhibitors, MMP-9 (matrix-metalloproteinase 9) inhibitors, and COX-II (cyclooxygenase II) inhibitors, can be used in conjunction with the compound of the invention in the methods and pharmaceutical compositions described herein. Examples of useful COX-II inhibitors include CELEBREX™ (celecoxib), valdecoxib, and rofecoxib. Examples of useful matrix metalloproteinase inhibitors are described in WO 98/33172 (published October 24, 1998), WO 98/27583 (published March 7, 1998), European Patent Application No. 97304971.1 (filed July 8, 1997), European Patent Application No. 98308817.2 (filed October 29, 1999), WO 98/07897 (published February 26, 1998), WO 98/03516 (published January 29, 1998), WO 98/34918 (published August 13, 1998), WO 98/34915 (published August 13, 1998), WO 98/33788 (published August 8, 1998), WO 98/30588 (published July 16, 1998), European Patent Publication 606,048 (published July 13, 1994), European Patent Publication 931,785 (published July 28, 1999), WO 90/05719 (published May 31, 1990), WO 99/52910 (published October 21, 1999), WO 99/52889 (published October 21, 1999), WO 99/29867 (published June 17, 1999), PCT International Application No. PCT/IB98/01113 (filed July 21, 1998), European Patent Application No. 98302232.1 (filed March

EXPRESS MAIL NO. ELI62813886US

60177718-12100

88



25, 1999), Great Britain patent application number 9912981.1 (filed June 3, 1999), United States Provisional Application No. 60/148,484 (filed August 12, 1999), United States Patent 5,863,849 (issued January 28, 1999), United States Patent 5,861,510 (issued January 19, 1999), and European Patent Publication 780,386 (published June 25, 1997), all of which are incorporated herein in their entirety by reference. Preferred MMP-2 and MMP-9 inhibitors are those that have little or no activity inhibiting MMP-1. More preferred, are those that selectively inhibit MMP-2 and/or MMP-9 relative to the other matrix-metalloproteinases (i.e. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, and MMP-13).

Some specific examples of MMP inhibitors useful in the present invention are AG-3340, RO 32-3555, RB 13-0830, and the compounds recited in the following list:

- 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbonyl-cyclopentyl)-amino]-propionic acid;
- 3-exo-3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxamide;
- 15 (2R, 3R) 1-[4-(2-chloro-4-fluoro-benzyloxy)-benzenesulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carboxylic acid hydroxamide;
- 4-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid hydroxamide;
- 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbonyl-cyclobutyl)-amino]-propionic acid;
- 20 4-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid hydroxamide;
- (R) 3-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-3-carboxylic acid hydroxamide;
- 25 (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-methyl-benzyloxy)-benzenesulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carboxylic acid hydroxamide;
- 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-amino]-propionic acid;
- 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(4-hydroxycarbonyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-amino]-propionic acid;
- 30 3-exo-3-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxamide;
- 3-endo-3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxamide; and
- 35 (R) 3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-furan-3-carboxylic acid hydroxamide;

EXPRESS MAIL NO. EL162813886US

60177718-012100

89 29

and pharmaceutically acceptable salts and solvates of said compounds.

Other anti-angiogenesis agents, including other COX-II inhibitors and other MMP inhibitors, can also be used in the present invention.

The compound of the present invention can also be used with signal transduction inhibitors, such as agents that can inhibit EGFR (epidermal growth factor receptor) responses, such as EGFR antibodies, EGF antibodies, and molecules that are EGFR inhibitors; VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitors, such as VEGF receptors and molecules that can inhibit VEGF; and erbB2 receptor inhibitors, such as organic molecules or antibodies that bind to the erbB2 receptor, for example, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. of South San Francisco, California, USA).

EGFR inhibitors are described in, for example in WO 95/19970 (published July 27, 1995), WO 96/14451 (published April 9, 1998), WO 96/02434 (published January 22, 1998), and United States Patent 5,747,498 (issued May 5, 1998), and such substances can be used in the present invention as described herein. EGFR-inhibiting agents include, but are not limited to, the monoclonal antibodies C225 and anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated of New York, New York, USA), the compounds ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, New Jersey, USA), and OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-310 (Ventech Research) and EGF fusion toxin (Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts). These and other EGFR-inhibiting agents can be used in the present invention.

VEGF inhibitors, for example SU-5416 and SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, USA), can also be combined with the compound of the present invention. VEGF inhibitors are described in, for example in WO 96/24440 (published May 20, 1999), PCT International Application PCT/US99/00787 (filed May 3, 1999), in WO 95/21613 (published August 17, 1995), WO 96/51422 (published December 2, 1998), United States Patent 5,834,504 (issued November 10, 1998), WO 96/50355 (published November 12, 1998), United States Patent 5,883,113 (issued March 18, 1999), United States Patent 5,888,020 (issued March 23, 1999), United States Patent 5,782,783 (issued August 11, 1998), WO 96/10349 (published March 4, 1999), WO 97/32555 (published September 12, 1997), WO 97/22596 (published June 28, 1997), WO 98/54093 (published December 3, 1998), WO 98/02438 (published January 22, 1998), WO 98/16755 (published April 8, 1999), and WO 98/02437 (published January 22, 1998), all of which are incorporated herein in their entireties by reference. Other examples of some specific VEGF inhibitors useful in the present invention are IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); anti-VEGF monoclonal antibody of Genentech, Inc. of South San Francisco, California; and angiostatin, a synthetic ribozyme from Ribozyme (Boulder,

EXPRESS MAIL NO. ELI62813886 US

0177718-000100

90  
X

Colorado) and Chiron (Emeryville, California). These and other VEGF inhibitors can be used in the present invention as described herein.

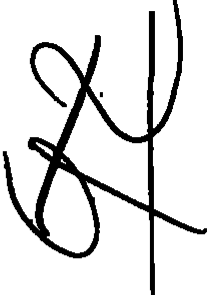
ErbB2 receptor inhibitors, such as GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), and the monoclonal antibodies AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) and 2B-1 (Chiron), can furthermore be combined with the compound of the invention, for example those indicated in WO 98/02434 (published January 22, 1998), WO 98/35148 (published July 15, 1999), WO 98/35132 (published July 15, 1999), WO 98/02437 (published January 22, 1998), WO 97/13760 (published April 17, 1997), WO 95/18970 (published July 27, 1995), United States Patent 5,587,468 (issued December 24, 1996), and United States Patent 5,877,305 (issued March 2, 1999), which are all hereby incorporated herein in their entireties by reference. ErbB2 receptor inhibitors useful in the present invention are also described in United States Provisional Application No. 60/117,341, filed January 27, 1999, and in United States Provisional Application No. 60/117,346, filed January 27, 1999, both of which are incorporated in their entireties herein by reference. The erbB2 receptor inhibitor compounds and substance described in the aforementioned PCT applications, U.S. patents, and U.S. provisional applications, as well as other compounds and substances that inhibit the erbB2 receptor, can be used with the compound of the present invention in accordance with the present invention.

The compound of the invention can also be used with other agents useful in treating abnormal cell growth or cancer, including, but not limited to, agents capable of enhancing antitumor immune responses, such as CTLA4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4) antibodies, and other agents capable of blocking CTLA4; and anti-proliferative agents such as other farnesyl protein transferase inhibitors, for example the farnesyl protein transferase inhibitors described in the references cited in the "Background" section, *supra*. Specific CTLA4 antibodies that can be used in the present invention include those described in United States Provisional Application 60/113,847 (filed December 23, 1998) which is incorporated by reference in its entirety, however other CTLA4 antibodies can be used in the present invention.

"Abnormal cell growth", as used herein, refers to cell growth that is independent of normal regulatory mechanisms (e.g., loss of contact inhibition), including the abnormal growth of normal cells and the growth of abnormal cells. This includes, but is not limited to, the abnormal growth of: (1) tumor cells (tumors), both benign and malignant, expressing an activated Ras oncogene; (2) tumor cells, both benign and malignant, in which the Ras protein is activated as a result of oncogenic mutation in another gene; (3) benign and malignant cells of other proliferative diseases in which aberrant Ras activation occurs. Examples of such benign proliferative diseases are psoriasis, benign prostatic hypertrophy, human papilloma virus (HPV), and restinosis. "Abnormal cell growth" also refers to and includes the abnormal

EXPRESS MAIL NO. EL162 813886 US

6017718-042100

91  


growth of cells, both benign and malignant, resulting from activity of the enzyme fattyacyl protein transferase.

The term "treating", as used herein, unless otherwise indicated, means reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment",  
 5 as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

The term "pharmaceutically acceptable salt(s)", as used herein, unless otherwise indicated, includes salts of groups of the compound of the invention, which groups are capable of forming salts. For example, pharmaceutically acceptable salts include  
 10 hydrochloride salts of the amino group and/or the imidazolyl group of the compound. Other pharmaceutically acceptable salts of the amino group and/or imidazolyl group are hydrobromide, sulfate, hydrogen sulfate, phosphate, hydrogen phosphate, dihydrogen phosphate, acetate, succinate, citrate, tartrate, lactate, mandelate, methanesulfonate (mesylate) and p-toluenesulfonate (tosylate) salts. The preparation of such salts is described  
 15 below.

The subject invention also includes isotopically-labelled compounds, which compounds are identical to the above recited compound of the invention, but for the fact that one or more atoms thereof are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes  
 20 that can be incorporated into the compound of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine and chlorine, such as  $^3\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{19}\text{F}$ , and  $^{36}\text{Cl}$ , respectively. Compounds of the present invention, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain  
 25 isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as  $^3\text{H}$  and  $^{14}\text{C}$  are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e.,  $^3\text{H}$ , and carbon-14, i.e.,  $^{14}\text{C}$ , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e.,  $^2\text{H}$ , can afford certain therapeutic advantages resulting from  
 30 greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of this invention can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent. Accordingly, reference to  
 35 the compound of the invention for use in the therapeutic methods and pharmaceutical

5017718-42100

EXPRESS MAIL NO. EL162813886US

92 

compositions described herein also encompasses isotopically-labelled forms of the compound.

This invention also encompasses prodrugs of the compound (+)-6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one, and pharmaceutical compositions containing and methods of treatment through administering such prodrugs. For example, the free amino group of the compound can be converted into a prodrug. Such prodrugs include compounds wherein an amino acid residue, or a polypeptide chain of two or more (e.g., two, three or four) amino acid residues is covalently joined through an amide or ester bond to the free amino group. The amino acid residues include but are not limited to the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also includes 4-hydroxyproline, hydroxylysine, deamino, isodemino, 3-methylhistidine, norvalin, beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone. A prodrug comprising a carbamate of the amino group is also included as part of the invention. The free amine can also be derivatized as an amide, sulfonamide or phosphoramidate to form a prodrug. All of these prodrug moieties may incorporate groups including but not limited to ether, amine and carboxylic acid functionalities.

Patients that can be treated with the compound of the invention, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, or a prodrug thereof, or isotopically labelled compounds of the invention, according to the methods of this invention include, for example, patients that have been diagnosed as having lung cancer, NSCLC (non small cell lung cancer), bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head and neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, gynecologic tumors (e.g., uterine sarcomas, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina or carcinoma of the vulva), Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system (e.g., cancer of the thyroid, parathyroid or adrenal glands), sarcomas of soft tissues, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter (e.g., renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis), pediatric malignancy, neoplasms of the central nervous system (e.g., primary CNS lymphoma, spinal axis tumors, brain stem gliomas or pituitary adenomas), neoplastic cutaneous diseases (e.g. psoriasis, mycoses fungoides), or Barrett's esophagus (pre-malignant syndrome).

The compound of the invention, its pharmaceutically acceptable salts and solvates, its prodrugs, and its radioactively-labelled derivatives can all independently also furthermore be used in a palliative neo-adjuvant/adjuvant therapy in alleviating the symptoms associated with

5017718 • 12100

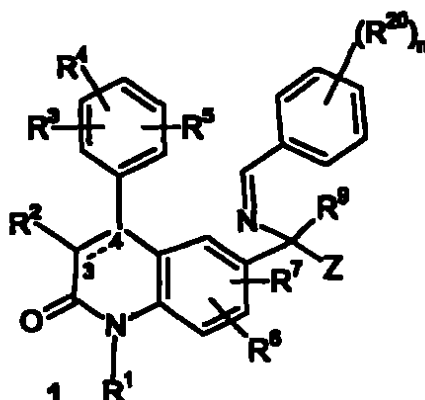
EXPRESS MAIL NO. EL162813886 US

93

the diseases recited in the preceding paragraph as well as the symptoms associated with abnormal cell growth. Such therapy can be a monotherapy or can be in a combination with chemotherapy and/or immunotherapy.

Patients that can be treated according to the methods of this invention also include patients suffering from abnormal cell growth, as defined above.

This invention also relates a method of separating (+) and (-) enantiomers of a compound of formula 1 in a racemic mixture,



wherein: the dashed line indicates an optional second bond connecting C-3 and C-4 of the quinolin-2-one ring;

R<sup>1</sup> is selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>C(O)R<sup>12</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>C(O)OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl), and -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(4-10 membered heterocyclic), wherein said cycloalkyl, aryl and heterocyclic R<sup>1</sup> groups are optionally fused to a C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl group, a C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group; and the foregoing R<sup>1</sup> groups, except H but including any optional fused rings referred to above, are optionally substituted by 1 to 4 R<sup>2</sup> groups;

R<sup>2</sup> is halo, cyano, -C(O)OR<sup>12</sup>, or a group selected from the substituents provided in the definition of R<sup>12</sup>;

each R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, and R<sup>7</sup> is independently selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl, halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, -CH=NOR<sup>12</sup>, -S(O)<sub>j</sub>R<sup>12</sup> wherein j is an integer from 0 to 2, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> aryl), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(4-10 membered heterocyclic), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl), and -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>C=CR<sup>12</sup>; and wherein the cycloalkyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing groups are optionally fused to a C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl group, a C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group; and said alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl and heterocyclic groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected

EXPRESS MAIL NO. EL62813886US

94

from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido,  $-NR^{12}SO_2R^{12}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{12}$ ,  $-OR^{12}$ ,  $C_1-C_{10}$  alkyl,  $C_2-C_{10}$  alkenyl,  $C_2-C_{10}$  alkynyl,  $-(CR^{12}R^{14})_n(C_6-C_{10}$  aryl), and  $-(CR^{12}R^{14})_n(4-10$  membered heterocyclic);

5 Z is an aromatic 4-10 membered heterocyclic group, substituted by 1 to 4  $R^8$  substituents;

$R^8$  is  $-(CR^{12}R^{14})_n(\text{imidazolyl})$  or  $-(CR^{12}R^{14})_n(\text{pyridinyl})$  wherein said imidazolyl or pyridinyl moiety is substituted by 1 or 2  $R^8$  substituents

each  $R^{12}$  is independently selected from H,  $C_1-C_{10}$  alkyl,  $-(CR^{12}R^{14})_n(C_2-C_{10}$  cycloalkyl),  $-(CR^{12}R^{14})_n(C_6-C_{10}$  aryl), and  $-(CR^{12}R^{14})_n(4-10$  membered heterocyclic); said cycloalkyl, aryl and heterocyclic  $R^{12}$  groups are optionally fused to a  $C_6-C_{10}$  aryl group, a  $C_6-C_{10}$  saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group; and the foregoing  $R^{12}$  substituents, except H but including any optional fused rings, are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{14}$ ,  $-NR^{12}R^{14}$ , hydroxy,  $C_1-C_6$  alkyl, and  $C_1-C_6$  alkoxy;

each t is independently an integer from 0 to 5 and each q is independently an integer from 1 to 5;

each  $R^{13}$  and  $R^{14}$  is independently H or  $C_1-C_6$  alkyl, and where  $R^{13}$  and  $R^{14}$  are as  $-(CR^{12}R^{14})_n$  or  $-(CR^{12}R^{14})_n$  each is independently defined for each iteration of q or t in excess of 1;

$R^{14}$  is selected from the substituents provided in the definition of  $R^{12}$  except  $R^{14}$  is not H;

$R^{16}$  is selected from the list of substituents provided in the definition of  $R^{12}$  and  $-SR^{17}R^{18}R^{19}$ ;

$R^{17}$ ,  $R^{18}$  and  $R^{19}$  are each independently selected from the substituents provided in the definition of  $R^{12}$  except at least one of  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  and  $R^{19}$  is not H;

$R^{20}$  is H,  $C_1-C_{10}$  alkyl,  $C_2-C_{10}$  alkenyl,  $C_2-C_{10}$  alkynyl, halo, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy,  $-OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{12}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{12}$ , cyano,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ , or  $-(CR^{12}R^{14})_n(C_6-C_{10}$  aryl), wherein said aryl  $R^{20}$  group is substituted by 1 to 4  $R^8$  groups; and

n is an integer selected from 1 to 3;

which method comprises applying a portion or all of said racemic mixture to a chiral separation apparatus, under conditions suitable for separation of chiral molecules, and obtaining the separated (+) and (-) enantiomers of formula 1 from said apparatus, subsequent to said conditions.

EXPRESS MAIL NO. EL162813886US

5017718-12100

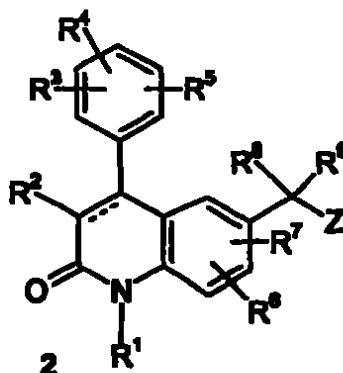
95  
10

The compounds of formula 1 have utility in that they are believed to inhibit the enzyme farnesyl protein transferase. Also, the compounds of formula 1 encompass intermediate compounds useful for synthesizing (+)-8-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one, the compound of the invention.

The phrase "chiral separation apparatus" includes apparatuses capable of separating chiral molecules. Apparatuses capable of separating chiral molecules are known in the art, including columns containing material capable of binding (+) and (-) enantiomers of a given chiral compound differentially such that the (+) and (-) enantiomers elute from the column at different rates. Several columns useful for separation of (+) and (-) enantiomers of chiral molecules are commercially available, and any of these could be used in the present invention. Examples of such columns include, but are not limited to, CHIRALCEL™ OD and CHIRALPAK™ AD (both from Daicel Chemical Industries, LTD (Osaka, Japan)).

Conditions suitable for separation of chiral molecules are conditions such as temperature and eluent, and such conditions are related to the particular apparatus selected for separating the enantiomers. Such conditions can be determined by a person of ordinary skill in the art.

The subject invention also relates to a method of synthesizing a (+) or (-) enantiomer of formula 2



wherein:

the dashed line indicates an optional second bond connecting C-3 and C-4 of the quinolin-2-one ring;

R<sup>1</sup> is selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>x</sub>C(O)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>x</sub>C(O)OR<sup>16</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>x</sub>OR<sup>17</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>x</sub>CSO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>x</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>x</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl), and -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>x</sub>(4-10 membered heterocyclic), wherein said cycloalkyl, aryl and heterocyclic

EXPRESS MAIL NO. EL162813886 US

5017718 ● 12100

96

R<sup>1</sup> groups are optionally fused to a C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aryl group, a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group; and the foregoing R<sup>1</sup> groups, except H but including any optional fused rings referred to above, are optionally substituted by 1 to 4 R<sup>8</sup> groups;

R<sup>2</sup> is halo, cyano, -C(O)OR<sup>15</sup>, or a group selected from the substituents provided in the definition of R<sup>12</sup>;

each R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, and R<sup>7</sup> is independently selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl, halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, -CH=NOR<sup>12</sup>, -S(O)<sub>j</sub>R<sup>12</sup> wherein j is an integer from 0 to 2, -(CR<sup>12</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aryl), -(CR<sup>12</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(4-10 membered heterocyclic), -(CR<sup>12</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl), and -(CR<sup>12</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>C≡CR<sup>12</sup>; and wherein the cycloalkyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing groups are optionally fused to a C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aryl group, a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group; and said alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl and heterocyclic groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, -OR<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl, -(CR<sup>12</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aryl), and -(CR<sup>12</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(4-10 membered heterocyclic);

Z is an aromatic 4-10 membered heterocyclic group, substituted by 1 to 4 R<sup>8</sup> substituents;

R<sup>8</sup> is -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl), or -N(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl);

R<sup>8</sup> is -(CR<sup>12</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(imidazolyl) or -(CR<sup>12</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(pyridinyl) wherein said imidazolyl or pyridinyl moiety is substituted by 1 or 2 R<sup>8</sup> substituents;

each R<sup>12</sup> is independently selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, -(CR<sup>12</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl), -(CR<sup>12</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aryl), and -(CR<sup>12</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(4-10 membered heterocyclic); said cycloalkyl, aryl and heterocyclic R<sup>12</sup> groups are optionally fused to a C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aryl group, a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group; and the foregoing R<sup>12</sup> substituents, except H but including any optional fused rings, are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy;

each t is independently an integer from 0 to 5 and each q is independently an integer from 1 to 5;

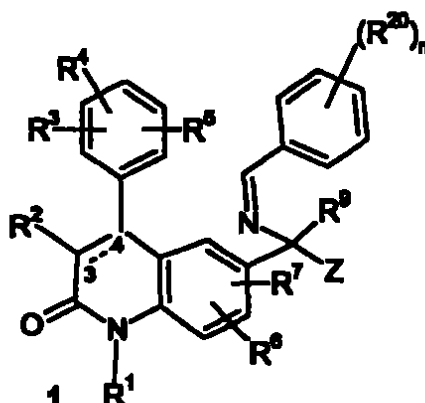
each R<sup>13</sup> and R<sup>14</sup> is independently H or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, and where R<sup>13</sup> and R<sup>14</sup> are as -(CR<sup>12</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub> or -(CR<sup>12</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub> each is independently defined for each iteration of q or t in excess of 1;

5017718 12100

EXPRESS MAIL NO. 5162813886 US

$R^{16}$  is selected from the list of substituents provided in the definition of  $R^{12}$  and  $-SR^{17}R^{18}R^{19}$ ; and,

which method comprises a) obtaining a racemic mixture comprising (+) and (-) enantiomers of a compound of formula 1



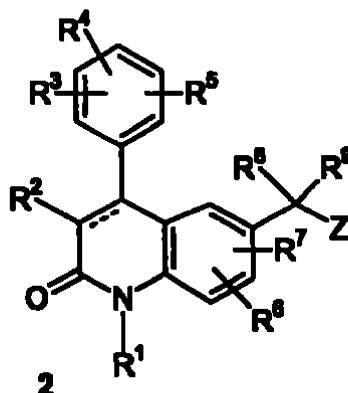
10 wherein  $R^{20}$  is H,  $C_1-C_{10}$  alkyl,  $C_2-C_{10}$  alkenyl,  $C_2-C_{10}$  alkynyl, halo, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy,  $-OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ , cyano,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ , or  $-(CR^{12}R^{14})_n(C_1-C_{10} \text{ aryl})$ , said aryl  $R^{20}$  group being substituted by 1 to 4  $R^8$  groups,  $n$  is an integer selected from 1 to 3, and wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{12}$ , and  $R^{13}$  are as defined above; b) applying a portion or all of the racemic mixture from step (a) to a chiral separation apparatus, under conditions suitable for separation of chiral molecules, and obtaining separated (+) and (-) enantiomers of formula 1 from said apparatus, subsequent to said conditions; and c) converting the benzylidine moiety of either the separated (+) or the separated (-) enantiomer of formula 1 from step (b) with an amine moiety  $R^9$ , wherein  $R^9$  is as defined above, thereby obtaining a separated (+) or (-) enantiomer of a compound of formula 2.

The compounds of formula 2 possess utility in that they are inhibitors of the enzyme farnesyl protein transferase. The compounds of formula 2 encompass the compound of the invention (+)-6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one, and hence the method described in the preceding paragraph can be used to synthesize (+)-6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one.

EXPRESS MAIL NO. EL162813886 US

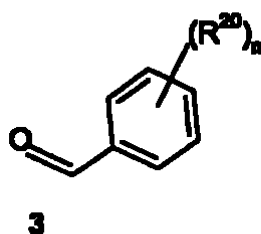
98  
20

In one embodiment of the above-described method, the racemic mixture of step (a) is obtained by converting to (+) and (-) enantiomers of formula 1, (+) and (-) enantiomers of formula 2 in a racemic mixture



- 5 wherein Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, and R<sup>8</sup> are the same as those selected for Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, and R<sup>8</sup> in claim 9, and wherein R<sup>9</sup> is NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, R<sup>13</sup> being selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub> (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub> (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> aryl), and -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub> (4-10 membered heterocyclic), said cycloalkyl, aryl and heterocyclic R<sup>13</sup> groups being optionally  
10 fused to a C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl group, a C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group, and said R<sup>14</sup> substituents, except H but including any optional fused rings, optionally being substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido, -C(O)R<sup>15</sup>, -C(O)OR<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>16</sup>,  
15 -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy, each R<sup>13</sup> and R<sup>14</sup> being independently H or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, and where R<sup>13</sup> and R<sup>14</sup> are -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub> or -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub> each being independently defined for each iteration of q or t in excess of 1, and each t being independently an integer from 0 to 5 and each q being independently an integer from 1 to 5.

- 20 The conversion of the (+) and (-) enantiomers of formula 2 to the (+) and (-) enantiomers of formula 1 in one embodiment comprises reacting the racemic mixture comprising the (+) and (-) enantiomers of formula 2 with a benzaldehyde of the formula 3



EXPRESS MAIL NO. EL6281388605

5017718 12100

99

wherein  $R^{20}$  is H,  $C_1-C_{10}$  alkyl,  $C_2-C_{10}$  alkenyl,  $C_2-C_{10}$  alkynyl, halo, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy,  $-OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ , cyano,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ , or  $-(CR^{13}R^{14})_n(C_1-C_{10} \text{ aryl})$ , said aryl  $R^{20}$  group being substituted by 1 to 4  $R^8$  groups; n is an integer selected from 1 to 3; each  $R^{12}$  is independently selected from H,  $C_1-C_{10}$  alkyl,  $-(CR^{13}R^{14})_q(C_2-C_{10} \text{ cycloalkyl})$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_q(C_1-C_{10} \text{ aryl})$ , and  $-(CR^{13}R^{14})_q(4-10 \text{ membered heterocyclic})$ ; said cycloalkyl, aryl and heterocyclic  $R^{12}$  groups optionally being fused to a  $C_1-C_{10}$  aryl group, a  $C_2-C_{10}$  saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group; and the foregoing  $R^{12}$  substituents, except H but including any optional fused rings, optionally being substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{14}$ ,  $-NR^{12}R^{14}$ , hydroxy,  $C_1-C_3$  alkyl, and  $C_1-C_3$  alkoxy; each t is independently an integer from 0 to 5 and each q is independently an integer from 1 to 5; and each  $R^{13}$  and  $R^{14}$  is independently H or  $C_1-C_3$  alkyl, and where  $R^{13}$  and  $R^{14}$  are as  $-(CR^{13}R^{14})_q$  or  $-(CR^{13}R^{14})_t$ , each is independently defined for each iteration of q or t in excess of 1.

In one embodiment, for the compound of formula 3,  $R^{20}$  is H or  $-OR^{12}$ , and  $R^{12}$  is  $C_1-C_{10}$  alkyl. For example,  $R^{20}$  is methoxy or ethoxy. In another embodiment, n is 1 or 2. In another embodiment, n is 1 and  $R^{20}$  is not H.

The reaction of the compound of formula 2 with the benzaldehyde molecule of formula 3 to form a racemate of formula 1 can be by condensation at ambient temperature under acidic conditions, for example in acetic acid. The removal of the benzylidene group of one of the separated enantiomers of the compound of formula 1 subsequent to chiral molecule separation of the racemate of the compound of formula 1 to form an amino group is by acidic conditions, such as by addition of hydrochloric acid.

The term "halo", as used herein, unless otherwise indicated, means fluoro, chloro, bromo or iodo. Preferred halo groups are fluoro, chloro and bromo.

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight or branched moieties. Examples of alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, and t-butyl.

The term "cycloalkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes cyclic alkyl moieties wherein alkyl is as defined above. Multicyclic, such as bicyclic and tricyclic, groups are included in this definition.

The term "alkenyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes alkyl moieties having at least one carbon-carbon double bond wherein alkyl is as defined above.

EXPRESS MAIL NO. EL162813886 US

50177718 12100

100  
100

The term "alkynyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes alkyl moieties having at least one carbon-carbon triple bond wherein alkyl is as defined above. Examples of alkynyl groups include, but are not limited to, ethynyl and 2-propynyl.

5 The term "alkoxy", as used herein, unless otherwise indicated, includes O-alkyl groups wherein alkyl is as defined above.

The term "aryl", as used herein, unless otherwise indicated, includes an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon by removal of one hydrogen, such as phenyl or naphthyl.

10 The term "heterocyclic", as used herein, unless otherwise indicated, means aromatic and non-aromatic heterocyclic groups (including saturated heterocyclic groups) containing one or more heteroatoms each selected from O, S and N, wherein each ring of a heterocyclic group has from 4 to 10 atoms. Non-aromatic heterocyclic groups may include rings having only 4 atoms, but aromatic heterocyclic rings must have at least 5 atoms. Heterocyclic groups of this invention unless otherwise indicated may contain one ring or more than one ring, i.e. they may  
15 be monocyclic or multicyclic, for example bicyclic (which may comprise non-aromatic and/or aromatic rings). Preferably, bicyclic heterocyclic groups of this invention contain 8-9 members in their ring systems. Monocyclic heterocyclic groups of this invention preferably contain 5 or 6 members. Aromatic multicyclic heterocyclic groups include benzo-fused ring systems. The heterocyclic groups of this invention can also include ring systems substituted with one or more  
20 oxo moieties. An example of a 4 membered heterocyclic group is azetidyl (derived from azetidine). An example of a 6 membered heterocyclic group is thiazolyl and an example of a 10 membered heterocyclic group is quinolyl. Examples of non-aromatic heterocyclic groups are pyrrolidyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, piperazyl, azetidyl, piperidyl, 1,2,3,6-  
25 tetrahydropyridyl, pyrrolinyl, indolyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidyl, imidazolyl, imidazolidyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl, 3H-indolyl and quinolizyl. Examples of aromatic heterocyclic groups are pyridyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolyl, isoquinolyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolyl,  
30 indazolyl, indolizyl, phthalazyl, pyridazyl, triazyl, isoindolyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothienophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolyl, quinoxalyl, naphthyridyl, and furopyridyl. The foregoing groups, as derived from the compounds listed above, may be C-attached or N-attached where such is possible. For  
35 instance, a group derived from pyrrole may be pyrrol-1-yl (N-attached) or pyrrol-3-yl (C-attached).

6017718 12100

EXPRESS MAIL NO. 246281388605

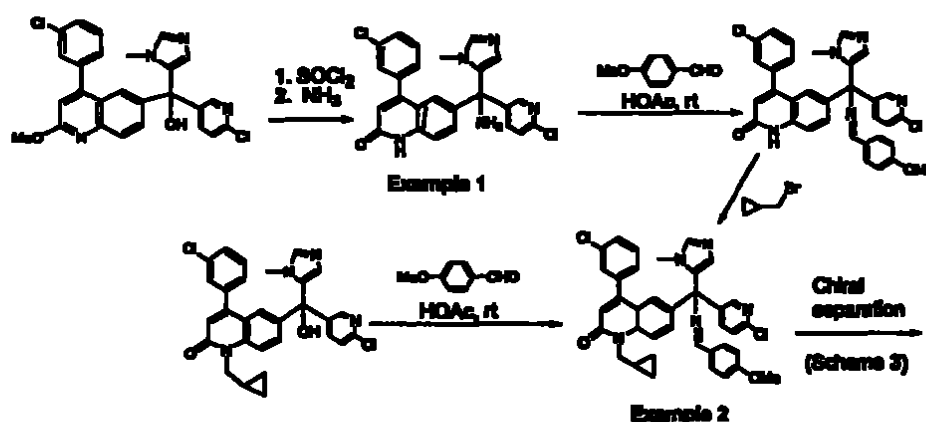
# Detailed Description of the Invention

In the following Schemes and Examples, "Et" represents an ethyl moiety, and "Me" represents a methyl moiety. Hence, for example, "OEt" means ethoxy. Also, "THF" means tetrahydrofuran, and "DMF" means dimethylformamide. The term "rt" stands for room temperature. "HOAc" means acetic acid. "DCM" is dichloromethane.

Compounds of formula 1 and formula 2, and enantiomers thereof, including the compound of the invention (+)-6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one, may be prepared according to the following Schemes 1 through 4:

10

Scheme 1



15

EXPRESS MAIL NO. E462013886US

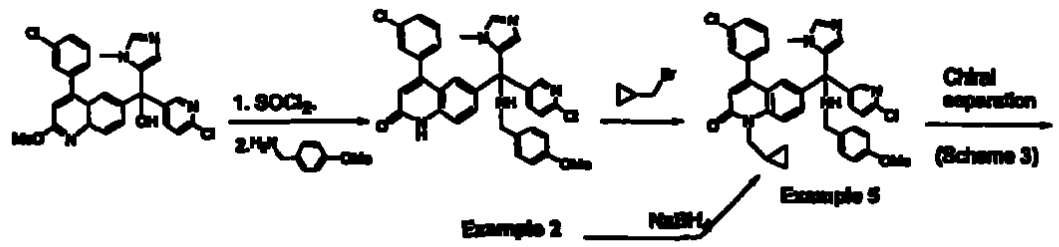
60177718 12100

102



-19-

Scheme 2



5

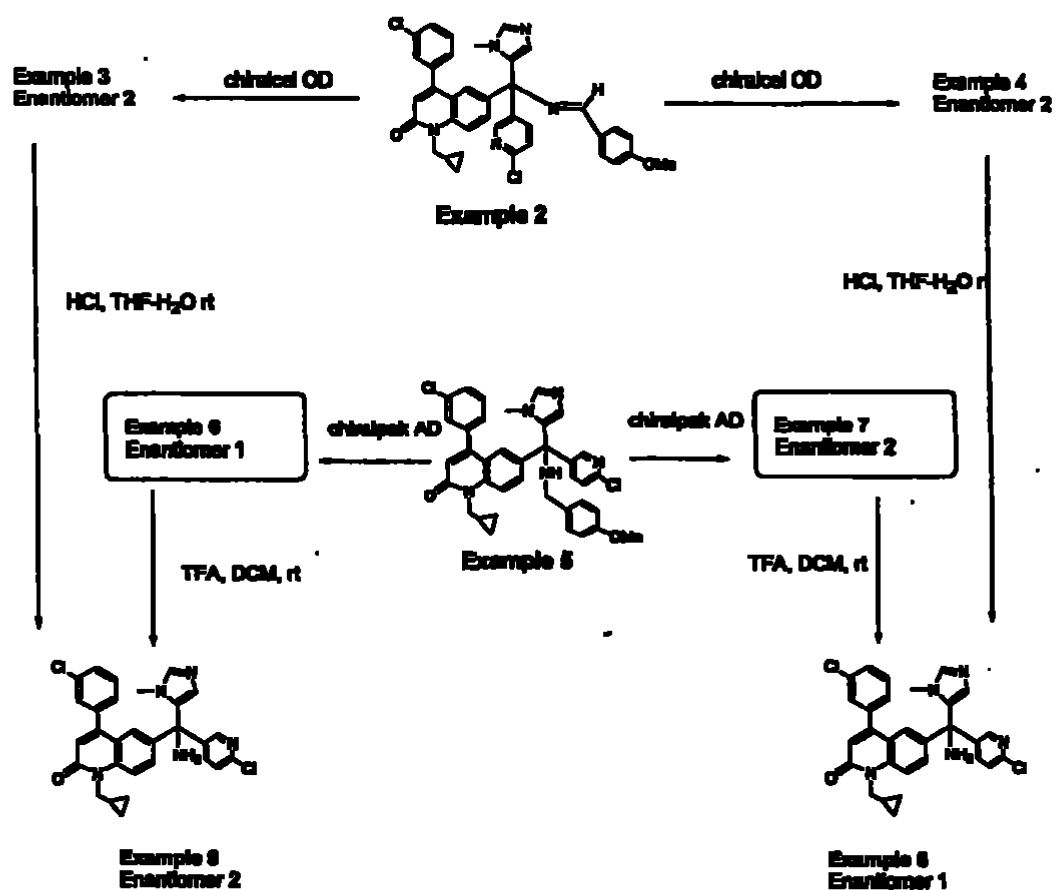
10

6017718 12100

EXPRESS MAIL NO. EL162813886US

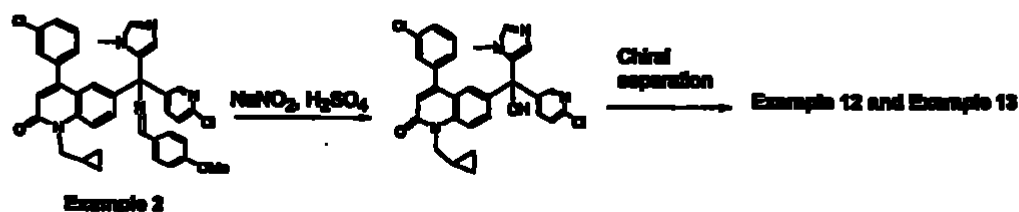
103  
~~103~~

Scheme 3



5

Scheme 4



10

The above Schemes 1 through 4 illustrate non-limiting examples of the claimed methods of the invention.

EXPRESS MAIL NO. EL462813886 US

50177718 12100

104  
✓

Referring to Scheme 1, compounds of formula 2, exemplified by Example 1 in the Scheme, can be prepared from corresponding 2-alkoxy quinoline compounds by addition of thionyl chloride under an atmosphere of  $N_2$ .

Compounds of formula 2 can also be prepared as described in U.S. Provisional Patent Application No. 80/119,702, filed February 11, 1999, which is hereby incorporated in its entirety by reference.

The compound of formula 2 is condensed with a benzaldehyde compound of formula 3, such as *p*-anisaldehyde, to form a racemate of formula 1. The condensation can be in acidic conditions, such as in acetic acid, at ambient temperature. This racemate of formula 1 can optionally be derivatized to form other racemates of formula 1, such as the title compound of Example 2, prior to chiral molecule separation (Scheme 3).

As an alternative to chiral molecule separation of the benzylidene molecule of formula 1, a compound of formula 2 wherein  $R^8$  comprises a benzylamino group can be separated on a chiral column (see Scheme 2), for subsequent formation of a compound of formula 2 wherein  $R^8$  is  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_{10} \text{ alkyl})$ , or  $-N(C_1-C_{10} \text{ alkyl})(C_1-C_{10} \text{ alkyl})$  (as in Scheme 3). Referring to Scheme 2, the benzylamino compound of formula 2 can be prepared from the corresponding benzylidene compound, exemplified by Example 2 in Scheme 2, by addition of sodium borohydride to the benzylamino compound in methanol. Alternatively, the benzylamino compound of formula 2 can be prepared by treating the (6-hydroxymethyl)2-alkoxy quinoline compound with thionyl chloride under an atmosphere of dry nitrogen to form the quinolinone, followed by condensation with a benzylamino compound optionally substituted on the phenyl group, such as *p*-methoxybenzylamine. This condensation can occur at a temperature of about  $-78^\circ C$ , under an atmosphere of dry nitrogen.

Referring to Scheme 3, either the benzylamino compound of formula 2, or the benzylidene of formula 1, can be applied to a chiral molecule separation column. The resulting (+) and/or (-) enantiomer of either the benzylamino compound or the benzylidene compound can be converted to an enantiomer of a compound of formula 2 wherein  $R^8$  is  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_{10} \text{ alkyl})$ , or  $-N(C_1-C_{10} \text{ alkyl})(C_1-C_{10} \text{ alkyl})$ . The benzylidene moiety is converted to an amino group under acidic conditions, for example by addition of hydrochloric acid. The benzylamino group is converted to an amino group also under acidic conditions, for example by addition of TFA.

Scheme 4 illustrates preparation of the dihydrochloride salt of an enantiomer of a compound of formula 2 wherein  $R^8$  is  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_{10} \text{ alkyl})$ , or  $-N(C_1-C_{10} \text{ alkyl})(C_1-C_{10} \text{ alkyl})$  directly from chiral separation of the corresponding 6-hydroxymethyl quinolinone to (+) and (-) enantiomers.

EXPRESS MAIL NO. EL162813886US

50177718 12100

20605

In Schemes 1 through 4, Example 8 is (+)-8-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one, the compound of the invention.

The compound (+)-8-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one, and its pharmaceutically acceptable salts and solvates, and prodrugs of the compound, can be administered orally, transdermally (e.g., through the use of a patch), parenterally or topically. Oral administration is preferred. In general, the compound, and its pharmaceutically acceptable salts and solvates, and its prodrugs, are most desirably administered in dosages ranging from about 1.0 mg up to about 500 mg per day, preferably from about 1 to about 100 mg per day in single or divided (i.e., multiple) doses. The compound, or its salt or solvate, or a prodrug thereof, will ordinarily be administered in daily dosages ranging from about 0.01 to about 10 mg per kg body weight per day, in single or divided doses. Variations may occur depending on the weight and condition of the person being treated and the particular route of administration chosen. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

For the combination therapies and pharmaceutical compositions described herein, the effective amounts of the compound of the invention and of the chemotherapeutic or other agent useful for inhibiting abnormal cell growth (e.g., other antiproliferative agent, anti-angiogenic, signal transduction inhibitor or immune-system enhancer) can be determined by those of ordinary skill in the art, based on the effective amounts for the compound described herein and those known or described for the chemotherapeutic or other agent. The formulations and routes of administration for such therapies and compositions can be based on the information described herein for compositions and therapies comprising the compound of the invention as the sole active agent and on information provided for the chemotherapeutic or other agent in combination therewith.

The compound of the invention, or its salt or solvate or prodrug, may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by any of the routes previously indicated, and such administration may be carried out in single or multiple doses. More particularly, the compound of this invention or its salt or solvate or prodrug can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile

5 177718 12100

EXPRESS MAIL NO. EL16281388605

106  


aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tabletting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of the compound of the invention, or salt thereof, in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intra-articular, intra-muscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art.

Additionally, it is also possible to administer the compound, salt, or solvate topically and this may preferably be done by way of creams, jellies, gels, pastes, ointments and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

The compound of the invention may also be administered to a mammal other than a human. The dosage to be administered to a mammal will depend on the animal species and the disease or disorder being treated. The compound may be administered to animals in the form of a capsule, bolus, tablet or liquid drench. The compound may also be administered to animals by injection or as an implant. Such formulations are prepared in a conventional manner in accordance with standard veterinary practice. As an alternative, the compound may be administered with the animal feedstuff, and for this purpose a concentrated feed additive or premix may be prepared for mixing with the normal animal feed.

The compounds of formula 1 and formula 2, including the compound of the invention (+)-6-[amino-(8-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one, exhibit activity as Ras farnesylation inhibitors and are

EXPRESS MAIL NO. EL162813886US

60177718 12100

107  


useful in the treatment of cancer and the inhibition of abnormal cell growth in mammals, including humans. The activity of the compounds of formula 1 and formula 2 as Ras farnesylation inhibitors may be determined by their ability, relative to a control, to inhibit Ras farnesyl transferase *in vitro*. An example of one such procedure is described below.

5 A crude preparation of human farnesyl transferase (FTase) comprising the cytosolic fraction of homogenized brain tissue is used for screening compounds in a 96-well assay format. The cytosolic fraction is prepared by homogenizing approximately 40 grams of fresh tissue in 100 ml of sucrose/MgCl<sub>2</sub>/EDTA buffer (using a Dounce homogenizer; 10-15 strokes), centrifuging the homogenates at 1000 g for 10 minutes at 4°C, re-centrifuging the supernatant at 10 17,000 g for 15 minutes at 4°C, and then collecting the resulting supernatant. This supernatant is diluted to contain a final concentration of 50 mM Tris HCl (pH 7.5), 5 mM DTT, 0.2 M KCl, 20 μM ZnCl<sub>2</sub>, 1 mM PMSF and re-centrifuged at 178,000 g for 90 minutes at 4°C. The supernatant, termed "crude FTase" is assayed for protein concentration, aliquoted, and stored at -70°C.

The assay used to measure *in vitro* inhibition of human FTase is a modification of the 15 method described by Amersham LifeScience for using their Farnesyl transferase (3H) Scintillation Proximity Assay (SPA) kit (TRKQ 7010). FTase enzyme activity is determined in a volume of 100 μl containing 50 mM N-(2-hydroxy ethyl) piperazine-N-(2-ethane sulfonic acid) (HEPES), pH 7.5, 30 mM MgCl<sub>2</sub>, 20 mM KCl, 25 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 5 mM dithiothreitol (DTT), 0.01% Triton X-100, 5% dimethyl sulfoxide (DMSO), 20 mg of crude FTase, 0.12 mM [3H]-farnesyl 20 pyrophosphate ([3H]-FPP; 36000 dpm/pmol, Amersham LifeScience), and 0.2 μM of biotinylated Ras peptide KTKCVIS (Bt-KTKCVIS) that is N-terminally biotinylated at its alpha amino group and was synthesized and purified by HPLC in house. The reaction is initiated by addition of the enzyme and terminated by addition of EDTA (supplied as the STOP reagent in kit TRKQ 7010) following a 45 minute incubation at 37°C. Prenylated and unprenylated Bt- 25 KTKCVIS is captured by adding 150 μl of streptavidin-coated SPA beads (TRKQ 7010) per well and incubating the reaction mixture for 30 minutes at room temperature. The amount of radioactivity bound to the SPA beads is determined using a MicroBeta 1450 plate counter. Under these assay conditions, the enzyme activity is linear with respect to the concentrations of the prenyl group acceptor, Bt-KTKCVIS, and crude FTase, and inhibition of Bt-KTKCVIS 30 interaction with FTase can be detected. The enzyme activity is saturating with respect to the prenyl donor, FPP. The assay reaction time is also in the linear range.

The test compounds are routinely dissolved in 100% DMSO. Inhibition of farnesyl transferase activity is determined by calculating percent incorporation of tritiated-farnesyl in the presence of the test compound versus its incorporation in control wells (absence of inhibitor). 35 IC<sub>50</sub> values, that is, the concentration required to produce half maximal farnesylation of Bt-KTKCVIS, is determined from the dose-responses obtained.

EXPRESS MAIL NO. EL162813886US

60177718 12100

108  
X

The compound (+)-8-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one was found to have an  $IC_{50}$  value for inhibiting farnesylation of the biotinylated KTKCVIS-peptide of less than 500 nM using the above-described assay.

5 The following Examples are provided to illustrate aspects of the subject invention. They are not intended, nor should they be construed, to limit the invention as more fully described herein and set forth in the claims.

#### EXAMPLE 1

10 6-[Amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1H-quinolin-2-one

To 6-Bromo-4-(3-chloro-phenyl)-2-methoxy-quinoline (20.95 g, 42.76 mmol) in toluene (150 ml) under an atmosphere of dry  $N_2$  was added thionyl chloride (31.19 ml, 427 mmol) dropwise. The reaction mixture was heated at 85°C for 15 hours. Solvent and the excess thionyl chloride were removed under reduced pressure. The crude chloride was taken up in toluene and concentrated under vacuum. The resulting solid was dissolved in THF (10 ml) and to this solution at -78°C was bubbled ammonia gas ( $NH_3$ ) for 10 minutes. The reaction mixture was stirred at ambient temperature under an atmosphere of  $N_2$  for an additional 1.5 hours. After removal of THF, the product mixture was partitioned between  $CHCl_3$  and water. The organic layer was washed, dried over  $MgSO_4$  and concentrated under vacuum to give the crude product. It was chromatographed on silica gel with  $CHCl_3$  then MeOH- $CHCl_3$ - $NH_4OH$  (2 : 98 : 0.1 to 7 : 93 : 0.1) as eluents to afford the title compound (17.89 g, 88 % yield).

G.L. m/z 473.8 [M+1].

#### EXAMPLE 2

25 4-(3-Chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-[(4-methoxy-benzylidene)-amino]-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one

2A. 4-(3-Chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-[(4-methoxy-benzylidene)-amino]-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1H-quinolin-2-one

To a solution of the title compound of Example 1 (11.89 g, 25.03 mmol) in acetic acid (75 ml) was added p-anisaldehyde (6.09 ml, 50.06 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 4 hours after which time it was cooled to 0°C. 10 ml of ammonia hydroxide was added followed by addition of ethyl acetate. After separation, the organic layer was washed with brine, dried over  $MgSO_4$  and concentrated under vacuum to yield the crude product. It was chromatographed on silica gel with MeOH- $CHCl_3$ - $NH_4OH$  (1 : 99 : 0.1 to 5 : 95 : 0.1) as eluents to afford the title compound of Example 2A as a white solid (11.58 g, 78 % yield).

EXPRESS MAIL NO. EL16281308605

6017718 12100

CI-MS: m/z 594.1, 596.1 [M + 1].

**2B. 4-(3-Chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-[(4-methoxy-benzylidene)-amino]-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one**

To a solution of the title compound of Example 2A (10.78 g, 18.14 mmol) in THF (2.5 ml) was added (bromomethyl)cyclopropane (2.42 ml, 24.98 mmol), benzytriethylammonium chloride (2.69 g, 11.34 mmol), sodium iodide (0.85 g, 5.57 mmol) and a solution of 40 % aqueous NaOH (30 ml). The reaction mixture was heated at 85°C for 4 hours after which time THF was removed. The crude product mixture was partitioned between CHCl<sub>3</sub> and water. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum to give the crude product. It was chromatographed on silica gel MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1.5 : 98.5 : 0.1 to) as the eluents to afford the title compound as a white solid (8.49 g, 13.10 mmol, 72 % yield).

CI-MS: m/z 648.1 [M+1].

**EXAMPLE 3 and EXAMPLE 4**

**15 (+) and (-) Enantiomers of 4-(3-Chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-[(4-methoxy-benzylidene)-amino]-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one**

The title compound of Example 2 (1.322 g) was separated into its enantiomers and purified by high-performance liquid chromatography over CHIRALCEL™ OD (manufactured by Daicel Chemical Industries, LTD, Osaka, Japan) (2.2 cm x 25 cm, 10 μm; eluent: Hexane/ethanol/methanol/diethylamine 80/10/10/0.1; 25°C). Under these conditions, 0.595 g of the faster eluting enantiomer A (Example 3): (+)-4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-[(4-methoxy-benzylidene)-amino]-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one, and 0.511 g of the slower moving enantiomer B (Example 4): (-)-4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-[(4-methoxy-benzylidene)-amino]-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one were obtained. Both enantiomers were >99% optical pure.

**EXAMPLE 5**

**30 4-(3-Chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-benzylamino)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one**

**5A. 4-(3-Chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-benzylamino)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1H-quinolin-2-one**

To 6-Bromo-4-(3-chloro-phenyl)-2-methoxy-quinoline (1.08 g, 2.21 mmol) in toluene (8.5 ml) under an atmosphere of dry N<sub>2</sub> was added thionyl chloride (1.81 ml, 22.08 mmol) dropwise. The reaction mixture was heated at 85°C for 15 hours. Solvent and the excess thionyl chloride were removed under reduced pressure. The crude chloride was taken up in . . .

EXPRESS MAIL NO. EL162813886 US

50177718.021 0

109

110  
X  
X  
X

toluene and concentrated under vacuum. The resulting solid was dissolved in THF (10 ml) and to this solution at -78°C was added p-methoxybenzylamine (1.44 ml, 11.03 mmol) in THF (2 ml). The reaction mixture was stirred at -78°C for 3 hours under an atmosphere of N<sub>2</sub> for 3 hours. After removal of THF, the product mixture was partitioned between CHCl<sub>3</sub> and water.

- 5 The organic layer was washed, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum to give the crude product. It was chromatographed on silica gel with MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (2 : 98 : 0.1) as eluents to afford the title compound of Example 5A (0.482 g, 52 % yield).

C.I. m/z 596.1 [M+1].

- 10 5B. 4-(3-Chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-benzylamino)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one

The same procedure was used as that described in Example 2B, except that 4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-benzylamino)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1H-quinolin-2-one (0.852 g, 1.14 mmol) was used in the place of 4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-[(4-methoxy-benzylidene)-amino)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1H-quinolin-2-one to give the title compound (0.315 g, 0.485 mmol, 43 % yield).

C.I. m/z 650.1 [M+1].

#### EXAMPLE 6 and EXAMPLE 7

- 20 (+) and (-) Enantiomers of 4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-benzylamino)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one

- The title compound of Example 5, 4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-benzylamino)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one (3.05 g) was separated into its enantiomers and purified by high-performance liquid chromatography over CHIRALPAK™ AD (manufactured by Daicel Chemical Industries, LTD, Osaka, Japan) (2.2 cm x 25 cm, 10 μm; eluent: Hexane/ethanol/methanol/ diethylamine 80/10/10/0.1; 25°C). Under these conditions, 1.56 g of the faster eluting enantiomer A (Example 6): (+)-4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-benzylamino)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one, and 1.07 g of the slower moving enantiomer B (Example 7): (-)-4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-benzylamino)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one were obtained. Both enantiomers were >99% optical pure.

#### EXAMPLE 8

(+)-6-[Amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one

EXPRESS MAIL NO. EL162813886 US

0177718-12100

111  
2  
X

Procedure 1, Conversion of Example 4

To a solution of the title compound of Example 4, the slower moving enantiomer of 4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-[(4-methoxy-benzylidene)-amino]-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one (1.41 g, 1.74 mmol) in THF (200 ml) was added 2N hydrochloric acid (20 ml) slowly. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1.5 hour after which time it was cooled to 0°C. An aqueous solution of potassium carbonate was added followed by addition of ethyl acetate. After separation, the organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum to give the crude product. It was chromatographed on silica gel with MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1: 99 : 0.1 to 2: 98: 0.1) as the eluents to afford the title compound as a white solid (0.844 g, 1.59 mmol, 90 % yield). It is the faster eluting enantiomer of 6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one with >99 % optical purity.

C.I. m/z 530.1, 532.1 [M+1].

Procedure 2, Conversion of Example 7

To a solution of the title compound of Example 7 (the slower moving enantiomer), (-)-4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-benzyl-amino)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one (1.07 g, 1.84 mmol) in dichloromethane (6.5 ml) was added trifluoroacetic acid (TFA, 6.5 ml) slowly at 0°C. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 80 minutes after which time it was diluted with DCM (10 ml) and was poured into a chilled aqueous solution of potassium carbonate. After separation, the organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum to give the crude product. It was chromatographed on silica gel with MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1.5: 98.5: 0.15) as the eluents to afford the title compound as a white solid (0.588 g, 1.11 mmol, 68 % yield). It is the faster eluting enantiomer of 6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one with >99 % optical purity.

C.I. m/z 530.1, 532.1 [M+1].

EXAMPLE 9

(-)-6-[Amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one

Procedure 1, Conversion of Example 3

Following the same procedure as that described in Example 8 for the conversion of Example 4, the title compound of Example 3, the faster eluting enantiomer of 4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-[(4-methoxy-benzylidene)-amino]-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one (1.98 g, 3.05 mmol) afforded the title

EXPRESS MAIL NO. EL16281388605

50177718 12100

112

compound as a white solid (1.51 g, 2.85 mmol, 93 % yield). It is the slower moving enantiomer of 6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one with >99 % optical purity.

C.I. m/z 530.1, 532.1 [M+1].

5 Procedure 2, Conversion of Example 8

Following the same procedure as that described in Example 8 for the conversion of Example 7, the title compound of Example 6 (the faster eluting enantiomer, (+)-4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-benzylamino)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one (0.249 g, 0.384 mmol) afforded the title  
10 compound as a white solid (0.137 g, 0.252 mmol, 66 % yield). It is the slower moving enantiomer of 6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one with >98 % optical purity.

C.I. m/z 530.1, 532.1 [M+1].

EXAMPLE 10 and EXAMPLE 11

15 (+) and (-) Enantiomers of 4-(3-Chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-hydroxy-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one

To a solution of the title compound of Example 2 (4.31 g, 5.64 mmol) in THF (30 ml) was added 38 ml of 1N sulfuric acid. After the mixture was cooled to 0°C, a solution of sodium nitrite (NaNO<sub>2</sub>, 1.45 g, 20.99 mmol) in water (10 ml) was added dropwise. The  
20 reaction mixture was stirred at ambient temperature for 7 hours after which time ethyl acetate was added. The organic layer was washed with saturated potassium carbonate, brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum to give the crude product. It was chromatographed on silica gel with MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (2: 98: 0.1) as the eluents to afford  
25 4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-hydroxy-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one as a white solid (3.32 g, 94 % yield).

CI-MS: m/z 530.9 [M+1].

(+/-)-4-(3-Chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-hydroxy-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one (3.002 g) was separated into its enantiomers and purified by high-performance liquid chromatography over CHIRALCEL™ OD  
30 (manufactured by Daicel Chemical Industries, LTD, Osaka, Japan) (2.2 cm x 25 cm, 10 μm; eluent: Hexane/ethanol/methanol 96/7.5/7.5; 25°C). Under these conditions, 1.14 g of the faster eluting enantiomer A, (Example 10): (-)-4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-hydroxy-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one and 0.7 g of the slower moving enantiomer B (Example 11): (+)-4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-  
35 3-yl)-hydroxy-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one were obtained.

EXPRESS MAIL NO. EL16281388605

5017718 12100

Both enantiomers were >98 % optically pure.

**EXAMPLE 12**

(+)-6-[Amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one, dihydrochloride salt

5 To a solution of (+)-4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-hydroxy-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one (0.844 g, 1.59 mmol) in DCM (10 ml) was added a solution of HCl in ethyl ether (1M, 4.77 ml, 4.77 mmol). The slurry solution was stirred for 2 hours. After filtration, the title compound of Example 12 was obtained as a white solid (0.78 g, 1.28 mmol, 81.4 % yield).

**EXAMPLE 13**

(-)-6-[Amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one, dihydrochloride salt

10 Following the same procedure as that described in Example 12, (-)-4-(3-chloro-phenyl)-6-[(6-chloro-pyridin-3-yl)-hydroxy-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one (0.262 g, 0.474 mmol) generated the dihydrochloride salt as a white solid (0.167 g, 0.28 mmol, 58 % yield).

**EXAMPLE 14**

6-[Amino-(6-methyl-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-methyl-1H-quinolin-2-one

20 14A. 6-[Amino-(6-methyl-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1H-quinolin-2-one

25 To [4-(3-chloro-phenyl)-2-methoxy-quinolin-8-yl]-(6-methyl-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methanol (0.118 g, 0.251 mmol) in toluene (5 ml) under an atmosphere of dry N<sub>2</sub> was added thionyl chloride (0.18 ml, 2.51 mmol) dropwise. The reaction mixture was heated at 85°C for 15 hours. Solvent and the excess thionyl chloride were removed under reduced pressure. The crude chloride was taken up in toluene and concentrated under vacuum. The resulting solid was dissolved in THF (10 mL) and to this solution at -78°C was bubbled ammonia gas (NH<sub>3</sub>) for 10 minutes. The reaction mixture was stirred at ambient temperature under an atmosphere of N<sub>2</sub> for additional 1.5 hours. After removal of THF, the product mixture was partitioned between CHCl<sub>3</sub> and water. The organic layer was washed, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum to give a brown solid. This was chromatographed on silica gel with CHCl<sub>3</sub> then MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (5 : 95 : 0.1 to 10 : 89 : 1) as eluents to afford the title compound of Example 14A as a white solid (53 mg, 0.116 mmol, 46.4 % yield).

C.I. m/z 458.3 [M+1].

35 14B. 6-[Amino-(6-methyl-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-methyl-1H-quinolin-2-one

EXPRESS MAIL NO. 8462813886US

60177718 12100

113

119  
X

To a solution of the title compound of Example 14A (28 mg, 0.057 mmol) in THF (2.5 ml) was added a solution of 40 % aqueous NaOH (0.1 ml), benzytriethylammonium chloride (8.5 mg, 0.074 mmol) and methyl iodide (0.0048 ml, 0.0743 mmol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours after which time THF was removed. The crude product mixture was partitioned between CHCl<sub>3</sub> and water. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum to give the crude product. It was purified by thin layer chromatography with MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (5 : 95 : 0.1) as the mobile phase to afford the title compound as a white solid (14.4 mg, 0.031 mmol, 54 % yield).

CI-MS: m/z 470.0 [M+1].

10

EXAMPLE 15

6-[Amino-(6-methyl-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one

To a solution of the title compound of Example 51A (28 mg, 0.057 mmol) in THF (2.5 ml) was added (bromomethyl)cyclopropane (0.0075 ml, 0.080 mmol), benzytriethylammonium chloride (8.5 mg, 0.0286 mmol), sodium iodide (2.57 mg, 0.0171 mmol) and a solution of 40% aqueous NaOH (0.57 ml). The reaction mixture was heated at 65°C for 3 hours after which time THF was removed. The crude product mixture was partitioned between CHCl<sub>3</sub> and water. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum to give the crude product. It was chromatographed on silica gel with MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (2 : 98 : 0.1 to 5 : 95 : 0.1) as the eluents to afford the title compound as a white solid (11 mg, 0.022 mmol, 38 % yield).

20

CI-MS: m/z 510.3 [M+1].

EXAMPLE 16

6-[Amino-(pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one

25

To a solution of 6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one (0.408 g, 0.77 mmol) in pyridine (0.77 ml) was added trichloroethyl chloroformate (0.159 ml, 1.15 mmol) at 0°C. The reaction mixture was gradually warmed to room temperature and stirred overnight. After removal of pyridine, the product mixture was taken into dichloromethane and water. After separation, the organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum to give the crude product. It was chromatographed on silica gel with MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1 : 99 : 0.1) as the eluents to afford the trichloroethyl carbamate as a white solid (0.451 g, 0.64 mmol, 83 % yield).

30

35

CI-MS: m/z 705.8, 708.0 [M+1].

EXPRESS MAIL NO. EL162913886 US

50177718-2100

115  
~~115~~

To a solution of the trichloroethyl carbamate (34 mg, 0.048 mmol) in formic acid (0.96 ml) was added zinc powder (57 mg). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 15 minutes. After addition of methanol, the mixture was filtered through the celite, followed by a saturated solution of potassium carbonate. The filtrate was evaporated and was  
5 extracted with chloroform. The organic layer was washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , and concentrated under vacuum to give the crude product. It was chromatographed on silica gel with  $MeOH-CHCl_3-NH_4OH$  (2: 98: 0.) as the eluents to afford the title compound as a white solid (25 mg, 100 % yield).

CI-MS:  $m/z$  486.1  $[M+1]$ .

10

0177718 • 42100

EXPRESS MAIL NO. EL16281388605

116  
~~116~~

What is claimed is:

1. The compound (+)-6-[Amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one, and pharmaceutically acceptable salts and solvates and prodrugs thereof, and isotopically-labelled compounds derived therefrom.
2. The compound (+)-6-[Amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one.
3. A method of inhibiting abnormal cell growth in a mammal comprising administering to said mammal an amount of a compound of claim 1 that is effective in inhibiting farnesyl protein transferase.
4. A method of inhibiting abnormal cell growth in a mammal comprising administering to said mammal an amount of a compound of claim 1 that is effective in inhibiting abnormal cell growth.
5. A method of inhibiting abnormal cell growth in a mammal which comprises administering to said mammal an amount of a compound of claim 1, in combination with an amount of a chemotherapeutic, wherein the amount of the compound of claim 1 and the amount of the chemotherapeutic are together effective to inhibit abnormal cell growth.
6. A pharmaceutical composition for inhibiting abnormal cell growth in a mammal comprising an amount of a compound of claim 1 that is effective in inhibiting farnesyl protein transferase, and a pharmaceutically acceptable carrier.
7. A pharmaceutical composition for inhibiting abnormal cell growth in a mammal comprising an amount of a compound of claim 1 that is effective in inhibiting abnormal cell growth, and a pharmaceutically acceptable carrier.
8. A pharmaceutical composition for inhibiting abnormal cell growth in a mammal which comprises an amount of a compound of claim 1, in combination with an amount of a chemotherapeutic, wherein the amount of the compound of claim 1 and the amount of the chemotherapeutic are together effective to inhibit abnormal cell growth.
9. A method of treating a disease or condition selected from lung cancer, NSCLC (non small cell lung cancer), bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head and neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, gynecologic tumors (e.g., uterine sarcomas, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina or carcinoma of the vulva), Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system (e.g., cancer of the thyroid, parathyroid or adrenal glands), sarcomas of soft

EXPRESS MAIL NO. EL162813886US

60177718-012100

117  


tissues, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter (e.g., renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis), pediatric malignancy, neoplasms of the central nervous system, (e.g., primary CNS lymphoma, spinal  
5 axia tumors, brain stem gliomas or pituitary adenomas), Barrett's esophagus (pre-malignant syndrome), neoplastic cutaneous disease, psoriasis, mycoses fungoides, benign prostatic hypertrophy, human papilloma virus (HPV), and restinosis in a mammal comprising administering to said mammal an amount of a compound of claim 1 that is effective in inhibiting farnesyl protein transferase.

10 10. A method of treating a disease or condition selected from lung cancer, NSCLC (non small cell lung cancer), bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head and neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, gynecologic tumors (e.g., uterine sarcomas, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the  
15 endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina or carcinoma of the vulva), Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system (e.g., cancer of the thyroid, parathyroid or adrenal glands), sarcomas of soft tissues, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the  
20 kidney or ureter (e.g., renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis), pediatric malignancy, neoplasms of the central nervous system (e.g., primary CNS lymphoma, spinal axia tumors, brain stem gliomas or pituitary adenomas), Barrett's esophagus (pre-malignant syndrome), neoplastic cutaneous disease, psoriasis, mycoses fungoides, benign prostatic hypertrophy, human papilloma virus (HPV), and restinosis in a mammal comprising  
25 administering to said mammal an amount of a compound of claim 1 that is effective in treating said disease.

11. A pharmaceutical composition for treating a disease or condition selected from lung cancer, NSCLC (non small cell lung cancer), bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head and neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer,  
30 ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, gynecologic tumors (e.g., uterine sarcomas, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina or carcinoma of the vulva), Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system (e.g., cancer of the thyroid, parathyroid or adrenal glands),  
35 sarcomas of soft tissues, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder,

EXPRESS MAIL NO. EL162813886US

50177718-2100

cancer of the kidney or ureter (e.g., renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis), pediatric malignancy, neoplasms of the central nervous system (e.g., primary CNS lymphoma, spinal axis tumors, brain stem gliomas or pituitary adenomas), Barrett's esophagus (pre-malignant syndrome), neoplastic cutaneous disease, psoriasis, mycoses fungoides, benign  
 5 prostatic hypertrophy, human papilloma virus (HPV), and restinosis in a mammal comprising an amount of a compound of claim 1 that is effective in inhibiting farnesyl protein transferase, and a pharmaceutically acceptable carrier.

12. A pharmaceutical composition for treating a disease or condition selected from lung cancer, NSCLC (non small cell lung cancer), bone cancer, pancreatic cancer, skin  
 10 cancer, cancer of the head and neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, gynecologic tumors (e.g., uterine sarcomas, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina or carcinoma of the vulva), Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine,  
 15 cancer of the endocrine system (e.g., cancer of the thyroid, parathyroid or adrenal glands), sarcomas of soft tissues, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter (e.g., renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis), pediatric malignancy, neoplasms of the central nervous system (e.g., primary CNS lymphoma,  
 20 spinal axis tumors, brain stem gliomas or pituitary adenomas), Barrett's esophagus (pre-malignant syndrome), neoplastic cutaneous disease, psoriasis, mycoses fungoides, benign prostatic hypertrophy, human papilloma virus (HPV), and restinosis in a mammal comprising an amount of a compound of claim 1 that is effective in treating said disease, and a pharmaceutically acceptable carrier.

25 13. A method of treating abnormal cell growth in a mammal, which method comprises administering to the mammal an amount of a compound of claim 1, and an amount of one or more substances selected from MMP-2 inhibitors, MMP-9 inhibitors, signal transduction inhibitors, antiproliferative agents, and agents capable of blocking CTLA4, wherein the amounts of the compound and the substance or substances are together effective  
 30 in treating abnormal cells growth.

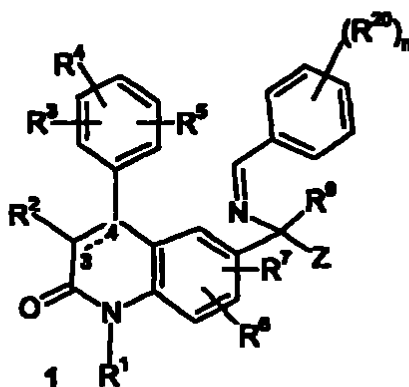
14. A pharmaceutical composition for treating abnormal cell growth in a mammal, which composition comprises an amount of a compound of claim 1, and an amount of one or more substances selected from MMP-2 inhibitors, MMP-9 inhibitors, signal transduction inhibitors, antiproliferative agents, and agents capable of blocking CTLA4, and a  
 35 pharmaceutically acceptable carrier, wherein the amounts of the compound and the substance or substances are together effective in treating abnormal cells growth.

EXPRESS MAIL NO. EL162813886US

50177718.00210

116  


15. A method for inhibiting abnormal cell growth in a mammal which method comprises administering to the mammal an amount of claim 1, in combination with radiation therapy, wherein the amount of the compound is in combination with the radiation therapy effective in inhibiting abnormal cell growth in the mammal.
- 5 16. A method for sensitizing abnormal cells in a mammal to treatment with radiation therapy, which method comprises administering to the mammal an amount of a compound of claim 1, which amount is effective in sensitizing abnormal cells to treatment with radiation.
- 10 17. A method of separating (+) and (-) enantiomers of a compound of formula 1 in a racemic mixture,



wherein:

the dashed line indicates an optional second bond connecting C-3 and C-4 of the quinolin-2-one ring;

R<sup>1</sup> is selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>C(O)R<sup>12</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>C(O)OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>CSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl), and -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(4-10 membered heterocyclic), wherein said cycloalkyl, aryl and heterocyclic R<sup>1</sup> groups are optionally fused to a C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl group, a C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group; and the foregoing R<sup>1</sup> groups, except H but including any optional fused rings referred to above, are optionally substituted by 1 to 4 R<sup>8</sup> groups;

R<sup>2</sup> is halo, cyano, -C(O)OR<sup>12</sup>, or a group selected from the substituents provided in the definition of R<sup>12</sup>;

each R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, and R<sup>7</sup> is independently selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> alkanyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl, halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, -CH=NOR<sup>12</sup>, -S(O)<sub>j</sub>R<sup>12</sup> wherein j is an integer from 0 to 2, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(4-10 membered heterocyclic), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>j</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>

EXPRESS MAIL NO. EL162813 886US

50177718.012100

120  
/

cycloalkyl), and  $-(CR^{13}R^{14})_n C \equiv CR^{15}$ ; and wherein the cycloalkyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing groups are optionally fused to a  $C_6-C_{10}$  aryl group, a  $C_3-C_6$  saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group; and said alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl and heterocyclic groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido,  $-NR^{12}SO_2R^{13}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-OR^{12}$ ,  $C_1-C_{10}$  alkyl,  $C_2-C_{10}$  alkenyl,  $C_2-C_{10}$  alkynyl,  $-(CR^{13}R^{14})_n(C_6-C_{10}$  aryl), and  $-(CR^{13}R^{14})_n(4-10$  membered heterocyclic);

Z is an aromatic 4-10 membered heterocyclic group, substituted by 1 to 4  $R^8$  substituents;

$R^8$  is  $-(CR^{13}R^{14})_n(\text{imidazolyl})$  or  $-(CR^{13}R^{14})_n(\text{pyridinyl})$  wherein said imidazolyl or pyridinyl moiety is substituted by 1 or 2  $R^8$  substituents

each  $R^{13}$  is independently selected from H,  $C_1-C_{10}$  alkyl,  $-(CR^{13}R^{14})_n(C_6-C_{10}$  cycloalkyl),  $-(CR^{13}R^{14})_n(C_6-C_{10}$  aryl), and  $-(CR^{13}R^{14})_n(4-10$  membered heterocyclic); said cycloalkyl, aryl and heterocyclic  $R^{13}$  groups are optionally fused to a  $C_6-C_{10}$  aryl group, a  $C_3-C_6$  saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group; and the foregoing  $R^{13}$  substituents, except H but including any optional fused rings, are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ , hydroxy,  $C_1-C_6$  alkyl, and  $C_1-C_6$  alkoxy;

each t is independently an integer from 0 to 5 and each q is independently an integer from 1 to 5;

each  $R^{13}$  and  $R^{14}$  is independently H or  $C_1-C_6$  alkyl, and where  $R^{13}$  and  $R^{14}$  are as  $-(CR^{13}R^{14})_n$  or  $-(CR^{13}R^{14})_n$ , each is independently defined for each iteration of q or t in excess of 1;

$R^{16}$  is selected from the substituents provided in the definition of  $R^{13}$  except  $R^{16}$  is not H;

$R^{16}$  is selected from the list of substituents provided in the definition of  $R^{13}$  and  $-SR^{17}R^{18}R^{19}$ ;

$R^{17}$ ,  $R^{18}$  and  $R^{19}$  are each independently selected from the substituents provided in the definition of  $R^{13}$  except at least one of  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  and  $R^{19}$  is not H;

$R^{20}$  is H,  $C_1-C_{10}$  alkyl,  $C_2-C_{10}$  alkenyl,  $C_2-C_{10}$  alkynyl, halo, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy,  $-OR^{20}$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-NR^{20}R^{21}$ ,  $-NR^{20}C(O)R^{21}$ ,  $-C(O)NR^{20}R^{21}$ , cyano,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ , or  $-(CR^{20}R^{21})_n(C_6-C_{10}$  aryl), wherein said aryl  $R^{20}$  group is substituted by 1 to 4  $R^8$  groups; and

n is an integer selected from 1 to 3;

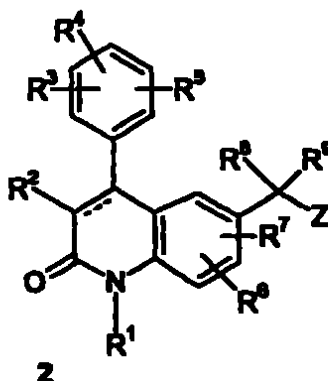
EXPRESS MAIL NO. EL162813886US

5017771 .012100

121

which method comprises applying a portion or all of said racemic mixture to a chiral separation apparatus, under conditions suitable for separation of chiral molecules, and obtaining the separated (+) and (-) enantiomers of formula 1 from said apparatus, subsequent to said conditions.

5 18. A method of synthesizing a (+) or (-) enantiomer of formula 2



wherein:

10 the dashed line indicates an optional second bond connecting C-3 and C-4 of the quinolin-2-one ring;

R<sup>1</sup> is selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>1</sub>C(O)R<sup>12</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>1</sub>C(O)OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>1</sub>OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>1</sub>CSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>1</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>1</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> aryl), and -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>1</sub>(4-10 membered heterocyclic), wherein said cycloalkyl, aryl and heterocyclic

15 R<sup>1</sup> groups are optionally fused to a C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> aryl group, a C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group; and the foregoing R<sup>1</sup> groups, except H but including any optional fused rings referred to above, are optionally substituted by 1 to 4 R<sup>2</sup> groups;

R<sup>2</sup> is halo, cyano, -C(O)OR<sup>12</sup>, or a group selected from the substituents provided in the definition of R<sup>12</sup>;

20 each R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, and R<sup>7</sup> is independently selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl, halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, -CH=NOR<sup>12</sup>, -S(O)<sub>1</sub>R<sup>12</sup> wherein | is an integer from 0 to 2, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>1</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> aryl), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>1</sub>(4-10 membered heterocyclic), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>1</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>

25 cycloalkyl), and -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>1</sub>C=CR<sup>12</sup>; and wherein the cycloalkyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing groups are optionally fused to a C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> aryl group, a C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group; and said alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl and heterocyclic groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected

EXPRESS MAIL NO. EL16281388605

122  
[Signature]

from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido,  $-NR^{13}SO_2R^{13}$ ,  $-SO_2NR^{13}R^{13}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{12}$ ,  $-OR^{12}$ ,  $C_1-C_{10}$  alkyl,  $C_2-C_{10}$  alkenyl,  $C_2-C_{10}$  alkynyl,  $-(CR^{13}R^{14})_t(C_6-C_{10}$  aryl), and  $-(CR^{13}R^{14})_t(4-10$  membered heterocyclic);

5 Z is an aromatic 4-10 membered heterocyclic group, substituted by 1 to 4  $R^d$  substituents;

$R^d$  is  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_{10}$  alkyl), or  $-N(C_1-C_{10}$  alkyl)( $C_1-C_{10}$  alkyl);

$R^d$  is  $-(CR^{13}R^{14})_t(\text{imidazolyl})$  or  $-(CR^{13}R^{14})_t(\text{pyridinyl})$  wherein said imidazolyl or pyridinyl moiety is substituted by 1 or 2  $R^d$  substituents;

10 each  $R^d$  is independently selected from H,  $C_1-C_{10}$  alkyl,  $-(CR^{13}R^{14})_t(C_2-C_{10}$  cycloalkyl),  $-(CR^{13}R^{14})_t(C_6-C_{10}$  aryl), and  $-(CR^{13}R^{14})_t(4-10$  membered heterocyclic); said cycloalkyl, aryl and heterocyclic  $R^{12}$  groups are optionally fused to a  $C_6-C_{10}$  aryl group, a  $C_6-C_8$  saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group; and the foregoing  $R^{12}$  substituents, except H but including any optional fused rings, are optionally substituted by 1 to 3 substituents  
15 independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ , hydroxy,  $C_1-C_6$  alkyl, and  $C_1-C_6$  alkoxy;

each t is independently an integer from 0 to 5 and each q is independently an integer from 1 to 5;

20 each  $R^d$  and  $R^{14}$  is independently H or  $C_1-C_6$  alkyl, and where  $R^{13}$  and  $R^{14}$  are as  $-(CR^{13}R^{14})_t$  or  $-(CR^{13}R^{14})_q$  each is independently defined for each iteration of q or t in excess of 1;

$R^{15}$  is selected from the substituents provided in the definition of  $R^{12}$  except  $R^{15}$  is not H;

25  $R^{16}$  is selected from the list of substituents provided in the definition of  $R^{12}$  and  $-SiR^{17}R^{18}R^{19}$ ; and,

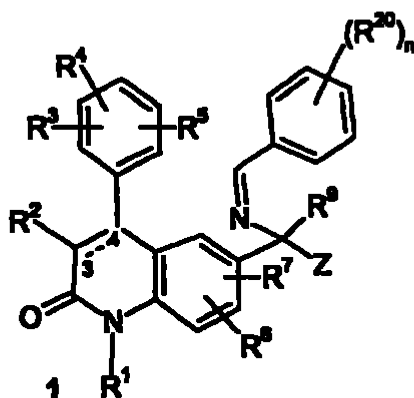
$R^{17}$ ,  $R^{18}$  and  $R^{19}$  are each independently selected from the substituents provided in the definition of  $R^{12}$  except at least one of  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  and  $R^{19}$  is not H;

which method comprises

30 a) obtaining a racemic mixture comprising (+) and (-) enantiomers of a compound of formula 1

5017718-12100

EXPRESS MAIL NO. EL1628138605

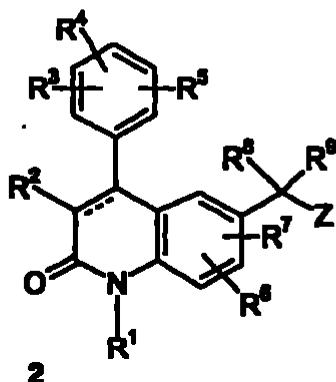


wherein  $R^{20}$  is H,  $C_1-C_{10}$  alkyl,  $C_7-C_{10}$  alkenyl,  $C_7-C_{10}$  alkynyl, halo, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy,  $-OR^{21}$ ,  $-OC(O)R^{21}$ ,  $-C(O)R^{21}$ ,  $-NR^{22}R^{23}$ ,  $-NR^{24}C(O)R^{21}$ ,  $-C(O)NR^{22}R^{23}$ , cyano,  $-C(O)OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ , or  $-(CR^{25}R^{26})_n(C_6-C_{10} \text{ aryl})$ , said aryl  $R^{20}$  group being substituted by 1 to 4  $R^6$  groups,  $n$  is an integer selected from 1 to 3, and wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{12}$ , and  $R^{13}$  are as defined above;

b) applying a portion or all of the racemic mixture from step (a) to a chiral separation apparatus, under conditions suitable for separation of chiral molecules, and obtaining separated (+) and (-) enantiomers of formula 1 from said apparatus, subsequent to said conditions; and

c) converting the benzyldine moiety of either the separated (+) or the separated (-) enantiomer of formula 1 from step (b) with an amine moiety  $R^8$ , wherein  $R^8$  is as defined above, thereby obtaining a separated (+) or (-) enantiomer of a compound of formula 2.

18. The method of claim 18, wherein the racemic mixture of step (a) is obtained  
15 by converting to (+) and (-) enantiomers of formula 1, (+) and (-) enantiomers of formula 2 in a  
racemic mixture



EXPRESS MAIL NO. EL6281388605

124  
XZ

wherein Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, and R<sup>7</sup> are the same as those selected for Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, and R<sup>7</sup> in claim 9,

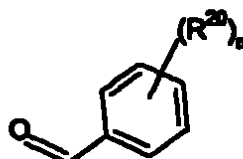
and wherein R<sup>8</sup> is NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,

R<sup>12</sup> being selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> aryl), and -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)(4-10 membered heterocyclic), said cycloalkyl, aryl and heterocyclic R<sup>12</sup> groups being optionally fused to a C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> aryl group, a C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group, and said R<sup>12</sup> substituents, except H but including any optional fused rings, optionally being substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido, -C(O)R<sup>15</sup>, -C(O)OR<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy,

each R<sup>13</sup> and R<sup>14</sup> being independently H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, and where R<sup>13</sup> and R<sup>14</sup> are -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>q</sub> or -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub> each being independently defined for each iteration of q or t in excess of 1,

each t being independently an integer from 0 to 5 and each q being independently an integer from 1 to 5.

20. The method of claim 19, wherein the conversion of the (+) and (-) enantiomers of formula 2 to the (+) and (-) enantiomers of formula 1 comprises reacting the racemic mixture comprising the (+) and (-) enantiomers of formula 2 with a benzaldehyde of the formula 3



3

wherein R<sup>20</sup> is H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl, halo, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, -OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, cyano, -C(O)OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, or -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> aryl), said aryl R<sup>20</sup> group being substituted by 1 to 4 R<sup>8</sup> groups;

n is an integer selected from 1 to 3;

each R<sup>12</sup> is independently selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> aryl), and -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)(4-10 membered heterocyclic); said cycloalkyl, aryl and heterocyclic R<sup>12</sup> groups optionally being fused to a C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> aryl group, a C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group; and the foregoing R<sup>12</sup> substituents, except H but including any optional fused rings, optionally being substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido,

EXPRESS MAIL NO. EL16281386 US

0077749-01000

125  
125

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ , hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl, and  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxy;

each  $t$  is independently an integer from 0 to 5 and each  $q$  is independently an integer from 1 to 5; and

- 5 each  $\text{R}^{13}$  and  $\text{R}^{14}$  is independently H or  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl, and where  $\text{R}^{13}$  and  $\text{R}^{14}$  are as  $-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_t$  or  $-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ , each is independently defined for each iteration of  $q$  or  $t$  in excess of 1.

21. The method of claim 20, wherein  $\text{R}^{13}$  is H or  $-\text{OR}^{13}$ , and  $\text{R}^{14}$  is  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl, and  $n$  is 1.

10

50177718.042100

EXPRESS MAIL NO. EL162813886 US

126

*[Handwritten signature]*

**ANTICANCER COMPOUND AND ENANTIOMER SEPARATION METHOD USEFUL FOR  
SYNTHESIZING SAID COMPOUND**

**Abstract**

6        The present invention relates to the compound (+)-6-[amino-(6-chloro-pyridin-3-yl)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-(3-chloro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-quinolin-2-one, pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, prodrugs thereof, and to the use of said compound for inhibiting abnormal cell growth, including cancer, in mammals. The invention also relates to methods useful in synthesizing the aforementioned compound.

6017718-12100

EXPRESS MAIL NO. EL62813886US

127  

- 1 -

COMPUESTO ANTICANCEROSO Y MÉTODO DE SEPARACIÓN DE  
ENANTIÓMEROS ÚTIL PARA SINTETIZAR DICHO COMPUESTO

Antecedentes del invento

Este invento se refiere a un compuesto que puede  
5 ser usado en el tratamiento de una enfermedad hiperprolifera-  
tiva, tal como el cáncer, en animales mamíferos. Este invento }  
se refiere también a un método para utilizar este compuesto,  
es decir, (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-  
-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-  
10 -1H-quinolein-2-ona, en el tratamiento de una enfermedad  
hiperproliferativa en animales mamíferos, especialmente en  
seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen  
estos enantiómeros. Este invento se refiere además a un méto-  
do para separar los enantiómeros de una mezcla racémica,  
15 método que puede ser utilizado para obtener el susodicho  
compuesto del invento.

Los oncogenes codifican frecuentemente componentes  
proteicos de rutas de transducción de señales que conducen a  
la estimulación del desarrollo celular y la mitogénesis. La  
20 expresión oncogénica en células en cultivo conduce a trans-  
formación celular, caracterizada por la capacidad de las  
células para desarrollarse en agar blando y el desarrollo de  
células como focos densos que carecen de la inhibición por  
contacto mostrada por las células no transformadas. La muta-  
25 ción y/o la sobreexpresión de ciertos oncogenes se asocian  
frecuentemente con el cáncer humano.

Para adquirir un potencial transformante, el pre-  
cursor de la oncoproteína Ras debe experimentar la farnesila-  
ción del resto de cisteína situado en un tetrapéptido  
30 carboxilo-terminal. Por lo tanto, se han sugerido inhibidores  
de la enzima que cataliza esta modificación, la farnesil  
proteína transferasa, como agentes para combatir tumores en  
que Ras contribuye a la transformación. En muchos cánceres

128  
20

humanos, muy notablemente en más del 50 % de los carcinomas de colon y páncreas, se encuentran frecuentemente formas oncogénicas mutadas de Ras (Kohl et al., Science vol. 260, 1.834 a 1.837, 1.993, incorporado aquí por referencia en su totalidad). El compuesto del presente invento presenta actividad como inhibidor de la enzima farnesil proteína transferasa, y, por lo tanto, se cree que es útil como agente anticanceroso y antitumoral. Además, el compuesto del presente invento puede ser activo frente a tumores que proliferen a causa de la farnesil proteína transferasa.

En la Solicitud de Patente de Estados Unidos n° 09/501.163, presentada el 9 de Febrero de 2.000, y en la Publicación Internacional n° WO 00/47574, ambos documentos incorporados aquí por referencia en sus totalidades, se describen el racemato de 6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona y otros compuestos que pueden inhibir la farnesil proteína transferasa.

En la Publicación Internacional n° WO 97/21701, titulada "Farnesyl Protein Transferase Inhibiting (Imidazol-5-yl)methyl-2-quinolinone Derivatives [Derivados de (imidazol-5-il)metil-2-quinoleinona que inhiben la farnesil proteína transferasa], que tiene el 19 de Junio de 1.997 como Fecha de Publicación Internacional; la Publicación Internacional Número WO 97/16443, titulada "Farnesyl Transferase Inhibiting 2-Quinolone Derivatives (Derivados de 2-quinolona que inhiben la farnesil transferasa), que tiene el 9 de Mayo de 1.997 como Fecha de Publicación Internacional; el Documento PCT/IB99/01393, presentado el 5 de Agosto de 1.999 y titulado "2-Quinolone Derivatives Useful as Anticancer Agents" (Derivados de 2-quinolona útiles como agentes anticancerosos); y el Documento PCT/IB99/01398, presentado el 6 de Agosto de 1.999 y titulado "Alkynyl-Substituted Quinolin-2-one Derivatives Useful as Anticancer Agents" (Derivados de quinolein-2-

ona sustituidos con alquililo, útiles como agentes antio-  
cerosos), documentos todos que se incorporan aquí por refe-  
rencia en sus totalidades, se refieren otros compuestos de  
los que se indica que tienen una actividad que inhibe la  
5 farnesil proteína transferasa.

#### Sumario del invento

El presente invento se refiere al compuesto (+)-6-  
-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-me-  
10 til]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona  
y a sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,  
y a profármacos del mismo.

"(+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-  
-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-  
15 -1H-quinolein-2-ona" se refiere al isómero dextrógiro de la  
6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-  
-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-  
-ona. Se ha hallado que el isómero dextrógiro de la 6-[amino-  
-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-  
20 -(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona tiene  
mayor actividad que el isómero levógiro a la hora de inhibir  
la enzima farnesil proteína transferasa. Sin embargo, para  
los fines del presente invento y a menos que aquí se indique  
otra cosa, el término "(+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-  
25 -(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclo-  
propilmetil-1H-quinolein-2-ona" se refiere también a composi-  
ciones que consisten esencialmente en (+)-6-[amino-(6-cloro-  
-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-  
-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona sustancialmen-  
30 te exenta de (-)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-  
-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-  
-1H-quinolein-2-ona, el isómero levógiro de la 6-[amino-(6-  
-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-  
-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona. La ex-

130  
35

presión "sustancialmente exenta" significa que la cantidad del isómero dextrógiro en la composición predomina con respecto a la cantidad del isómero levógiro de la 6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona; más específicamente, significa que la cantidad, en peso, del isómero dextrógiro con respecto a la del isómero levógiro es al menos aproximadamente 90 %, preferiblemente superior a aproximadamente 95 %, y más preferiblemente superior a aproximadamente 99 %.

Las expresiones "racemato", "mezcla racémica" y otras similares se refieren a proporciones generalmente equimolares de un isómero levógiro y un isómero dextrógiro de un compuesto en una composición.

Este invento se refiere también a un método para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad del susodicho compuesto del invento, o de una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz a la hora de inhibir la farnesil proteína transferasa.

Este invento se refiere también a un método para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad del susodicho compuesto del invento, o de una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal.

Este invento se refiere además a un método para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad del susodicho compuesto del invento, o de una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en el que las cantidades del compuesto, sal, solvato o pro-

131  
237

fármaco y del agente quimioterapéutico son conjuntamente eficaces a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal. En la técnica se conocen diversos agentes quimioterapéuticos, y estos pueden ser usados en el presente invento. En una  
5 realización, el agente quimioterapéutico es seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de  
10 respuestas biológicas, y antihormonas, tales como, por ejemplo, antiandrógenos.

Este invento se refiere además a un método para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, método que comprende administrar al animal mamífero una cantidad del susodicho compuesto del invento, o de una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una terapia por radiación, en el que la  
15 cantidad del compuesto, sal, solvato o profármaco es, en combinación con la terapia por radiación, eficaz a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal en el animal mamífero. En este campo técnico se conocen técnicas para administrar una terapia por radiación, y estas técnicas pueden ser usadas en la terapia de combinación aquí descrita. La administración del compuesto del invento en esta terapia de combinación  
20 puede ser determinada del modo aquí descrito.

Se cree que el compuesto del invento puede hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento por radiación con fines de matar, y/o inhibir el desarrollo de, dichas células. En consecuencia, este invento se refiere  
30 además a un método para sensibilizar células anormales de un animal mamífero para un tratamiento con radiación, que comprende administrar al animal mamífero una cantidad del compuesto del invento, la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, o el profármaco del mismo, cantidad que

132  
30

es eficaz a la hora de sensibilizar las células anormales para su tratamiento con radiación. En este método, la cantidad del compuesto, sal, solvato o profármaco puede ser determinada de acuerdo con los medios aquí descritos para averiguar las cantidades eficaces del compuesto del invento.

Este invento se refiere además a una composición farmacéutica para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende una cantidad del susodicho compuesto del invento, o de una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz a la hora de inhibir la farnesil proteína transferasa, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Este invento se refiere además a una composición farmacéutica para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende una cantidad del susodicho compuesto del invento, o de una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Este invento se refiere también a una composición farmacéutica para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende una cantidad del susodicho compuesto del invento, o de una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en la que las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco y del agente quimioterapéutico son conjuntamente eficaces a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal. En la técnica se conocen actualmente muchos agentes quimioterapéuticos. En una realización, el agente quimioterapéutico es seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de

133  
respuestas biológicas, y antihormonas, tales como, por ejemplo, antiandrógenos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Este invento se refiere también a un método y a una  
5 composición farmacéutica para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende una cantidad del compuesto del invento, de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de un profármaco del mismo, o de un derivado isotópicamente marcado del mismo, y una cantidad de  
10 una o más sustancias seleccionadas entre agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

En los métodos y composiciones farmacéuticas aquí descritos pueden utilizarse agentes anti-angiogénesis, tales  
15 como inhibidores de la metaloproteinasa matricial 2 (MMP-2; del inglés, matrix-metalloproteinase 2), inhibidores de la metaloproteinasa matricial 9 (MMP-9) e inhibidores de la ciclooxigenasa II (COX-II), junto con el compuesto del invento. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen  
20 CELEBREX<sup>™</sup> (celecoxib), valdecoxib y rofecoxib. En el Documento WO 96/33172 (publicado el 24 de Octubre de 1.996), el Documento WO 96/27583 (publicado el 7 de Marzo de 1.996), la Solicitud de Patente Europea n° 97304971.1 (presentada el 8 de Julio de 1.997), la Solicitud de Patente Europea n°  
25 99308617.2 (presentada el 29 de Octubre de 1.999), el Documento WO 98/07697 (publicado el 26 de Febrero de 1.998), el Documento WO 98/03516 (publicado el 29 de Enero de 1.998), el Documento WO 98/34918 (publicado el 13 de Agosto de 1.998), el Documento WO 98/34915 (publicado el 13 de Agosto de  
30 1.998), el Documento WO 98/33768 (publicado el 6 de Agosto de 1.998), el Documento WO 98/30566 (publicado el 16 de Julio de 1.998), la Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de Julio de 1.994), la Publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de Julio de 1.999), el Documento WO

134  
136

90/05719 (publicado el 31 de Mayo de 1.990), el Documento WO  
99/52910 (publicado el 21 de Octubre de 1.999), el Documento  
WO 99/52889 (publicado el 21 de Octubre de 1.999), el Docu-  
mento WO 99/29667 (publicado el 17 de Junio de 1.999), la  
5 Solicitud Internacional PCT n° PCT/IB98/01113 (presentada el  
21 de Julio de 1.998), la Solicitud de Patente Europea n°  
99302232.1 (presentada el 25 de Marzo de 1.999), la Solicitud  
de Patente de Gran Bretaña n° 9912961.1 (presentada el 3 de  
Junio de 1.999), la Solicitud Provisional de Estados Unidos  
10 n° 60/148.464 (presentada el 12 de Agosto de 1.999), la Pa-  
tente de Estados Unidos n° 5.863.949 (concedida el 26 de  
Enero de 1.999), la Patente de Estados Unidos n° 5.861.510  
(concedida el 19 de Enero de 1.999), y la Publicación de  
Patente Europea n° 780.386 (publicada el 25 de Junio de  
15 1.997), documentos todos que se incorporan aquí por referen-  
cia en sus totalidades, se describen ejemplos de inhibidores  
útiles de metaloproteinasas matriciales. Los inhibidores de  
MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o nin-  
guna actividad inhibidora de MMP-1; más preferidos son aque-  
20 llos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con respecto  
a las demás metaloproteinasas matriciales (es decir, MMP-1,  
MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11,  
MMP-12 y MMP-13).

AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 y los compuestos  
25 citados en la lista siguiente son algunos ejemplos específi-  
cos de inhibidores de MMP útiles en el presente invento:

ácido 3-([4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hi-  
droxicarbamoil-ciclopentil)-amino)-propiónico;

30 hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-ben-  
cenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido (2R, 3R) 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-  
benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-  
-carboxílico;

135 X  
25

hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-benceno-sulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico;

ácido 3-([4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclobutil)-amino)-propiónico;

5 hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-benceno-sulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico;

hidroxiamida del ácido (R) 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-3-carboxílico;

10 hidroxiamida del ácido (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico;

ácido 3-([4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etil)-amino)-propiónico;

15 ácido 3-([4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetrahidro-piran-4-il)-amino)-propiónico;

hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

20 hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido (R) 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

25 En el presente invento pueden usarse también otros agentes anti-angiogénesis, incluyendo otros inhibidores de COX-II y otros inhibidores de MMP.

30 El compuesto del presente invento puede utilizarse también con inhibidores de transducción de señales, tales como agentes que pueden inhibir respuestas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR; del inglés, epidermal growth factor receptor), tales como anticuerpos hacia EGFR, anticuerpos hacia EGF, y moléculas que son inhibidores del EGFR; inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascu-

136  
X

lar (VEGF; del inglés, vascular endothelial growth factor), tales como receptores del VEGF y moléculas que pueden inhibir el VEGF; e inhibidores del receptor de erbB2, tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor de  
5 erbB2, tales como, por ejemplo, HERCEPTIN™ (Genentech Incorporated de South San Francisco, California, EE.UU.).

En, por ejemplo, el Documento WO 95/19970 (publicado el 27 de Julio de 1.995), el Documento WO 98/14451 (publicado el 9 de Abril de 1.998), el Documento WO 98/02434 (pu-  
10 blicado el 22 de Enero de 1.998) y la Patente de EE.UU. n° 5.747.498 (concedida el 5 de Mayo de 1.998) se describen inhibidores de EGFR, y dichas sustancias pueden ser usadas en el presente invento del modo aquí descrito. Los agentes que inhiben el EGFR incluyen, pero no se limitan a, los anti-  
15 cuerpos monoclonales C225 y anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated de New York, New York, EE.UU.), los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Incorporated de Annandale, New Jersey, EE.UU.), y OLX-103 (Merck and Company de Whitehouse Station,  
20 New Jersey, EE.UU.), VRCTC-310 (Ventech Research) y la toxina de fusión de EGF (Seragen Incorporated de Hopkinton, Massachusetts, EE.UU.). En el presente invento pueden utilizarse estos y otros agentes inhibidores de EGFR.

Pueden combinarse también inhibidores de VEGF,  
25 tales como, por ejemplo, SU-5416 y SU-6668 (Sugen Incorporated de South San Francisco, California, EE.UU.), con el compuesto del presente invento. Se describen inhibidores de VEGF en, por ejemplo, el Documento WO 99/24440 (publicado el 20 de Mayo de 1.999), la Solicitud Internacional PCT PCT/IB99/00797  
30 (presentada el 3 de Mayo de 1.999), el Documento WO 95/21613 (publicado el 17 de Agosto de 1.995), el Documento WO 99/61422 (publicado el 2 de Diciembre de 1.999), la Patente de EE.UU. n° 5.834.504 (concedida el 10 de Noviembre de 1.998), el Documento WO 98/50356 (publicado el 12 de Noviem-

137  
134

bre de 1.998), la Patente de EE.UU. n° 5.883.113 (concedida el 16 de Marzo de 1.999), la Patente de EE.UU. n° 5.886.020 (concedida el 23 de Marzo de 1.999), la Patente de EE.UU. n° 5.792.783 (concedida el 11 de Agosto de 1.998), el Documento  
5 WO 99/10349 (publicado el 4 de Marzo de 1.999), el Documento WO 97/32856 (publicado el 12 de Septiembre de 1.997), el Documento WO 97/22596 (publicado el 26 de Junio de 1.997), el Documento WO 98/54093 (publicado el 3 de Diciembre de 1.998), el Documento WO 98/02438 (publicado el 22 de Enero de 1.998),  
10 el Documento WO 99/16755 (publicado el 8 de Abril de 1.999) y el Documento WO 98/02437 (publicado el 22 de Enero de 1.998), documentos todos que se incorporan aquí por referencia en sus totalidades. Otros ejemplos de algunos inhibidores  
específicos de VEGF útiles en el presente invento son IM862  
15 (Cytran Incorporated de Kirkland, Washington, EE.UU.); anti-cuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech Incorporated de South San Francisco, California, EE.UU.; y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado, EE.UU.) y Chiron (Emeryville, California, EE.UU.). Estos y otros inhi-  
20 bidores de VEGF pueden ser utilizados en el presente invento del modo aquí descrito.

Pueden además combinarse inhibidores del receptor de ErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Welcome plc) y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals In-  
25 corporated de The Woodlands, Texas, EE.UU.) y 2B-1 (Chiron), con el compuesto del invento, incluyendo, por ejemplo, los indicados en el Documento WO 98/02434 (publicado el 22 de Enero de 1.998), WO 99/35146 (publicado el 15 de Julio de 1.999), el Documento WO 99/35132 (publicado el 15 de Julio de  
30 1.999), el Documento WO 98/02437 (publicado el 22 de Enero de 1.998), el Documento WO 97/13760 (publicado el 17 de Abril de 1.997), el Documento WO 95/19970 (publicado el 27 de Julio de 1.995), la Patente de EE.UU. n° 5.587.458 (concedida el 24 de Diciembre de 1.996) y la Patente de EE.UU. n° 5.877.305 (con-

138  
140

cedida el 2 de Marzo de 1.999), documentos todos que se incorporan aquí por referencia en sus totalidades. En la Solicitud Provisional de EE.UU. n° 60/117.341, presentada el 27 de Enero de 1.999, y la Solicitud Provisional de EE.UU. n°  
5 60/117.346, presentada el 27 de Enero de 1.999, ambas incorporadas aquí por referencia en sus totalidades, también se describen inhibidores del receptor de ErbB2 útiles en el presente invento. Los compuestos y sustancias inhibidores del receptor de ErbB2 que se describen en las susodichas solicitudes PCT, Patentes de EE.UU. y solicitudes provisionales de  
10 EE.UU., así como otros compuestos y sustancias que inhiben el receptor de ErbB2, pueden utilizarse con el compuesto del presente invento de acuerdo con el presente invento.

El compuesto del invento puede ser también utilizado con otros agentes útiles en el tratamiento del desarrollo celular anormal o del cáncer, incluyendo, pero no limitándose a, agentes capaces de potenciar las respuestas inmunes antitumorales, tales como anticuerpos hacia el antígeno linfocitario citotóxico 4 (CTLA4; del inglés, cytotoxic lymphocyte  
20 antigen 4) y otros agentes capaces de bloquear el CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de la farnesil proteína transferasa, tales como, por ejemplo, los inhibidores de la farnesil proteína transferasa descritos en las referencias citadas en la sección "Antecedentes", supra.  
25 Los anticuerpos específicos hacia CTLA4 que pueden usarse en el presente invento incluyen los descritos en la Solicitud Provisional de EE.UU. n° 60/113.647 (presentada el 23 de Diciembre de 1.998), que se incorpora aquí por referencia en su totalidad; sin embargo, en el presente invento pueden  
30 utilizarse otros anticuerpos hacia CTLA4.

Como se usa aquí, "desarrollo celular anormal" se refiere a un desarrollo celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto), incluyendo el desarrollo anormal de

139  
144

células normales y el desarrollo de células anormales. Esto incluye, pero no se limita a, el desarrollo anormal de (1) células tumorales (tumores), tanto benignas como malignas, que expresan un oncogén Ras activado; (2) células tumorales, tanto benignas como malignas, en que la proteína Ras es activada como resultado de una mutación oncogénica en otro gen; y (3) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en que se produce una activación de Ras aberrante. Soriasis, hipertrofia prostática benigna, virus del papiloma humano (HPV; del inglés, human papilloma virus) y restenosis son ejemplos de dichas enfermedades proliferativas benignas. "Desarrollo celular anormal" también se refiere a, e incluye, el desarrollo anormal de células, tanto benignas como malignas, que resulta de la actividad de la enzima farnesil proteína transferasa.

Como se usa aquí, el término "tratar" significa, a menos que se indique otra cosa, invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir, el trastorno o estado al cual se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o estado. Como se usa aquí, el término "tratamiento" se refiere a la acción de tratar, siendo "tratar" como se definió inmediatamente antes.

Como se usa aquí, la expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" incluye, a menos que se indique otra cosa, sales o grupos del compuesto del invento, grupos que son capaces de formar sales. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales hidrocloruro del grupo amino y/o el grupo imidazolilo del compuesto. Otras sales farmacéuticamente aceptables del grupo amino y/o el grupo imidazolilo son las sales hidrobromuro, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, acetato, succinato, citrato, tartrato, lactato, mandelato, metanosulfonato (mesilato) y p-toluenosulfonato (tosilato). La preparación de dichas sales es descrita más adelante.

140  
HJ

El presente invento incluye también compuestos isotópicamente marcados que son idénticos al compuesto del invento anteriormente citado salvo por el hecho de que uno o más átomos del mismo están reemplazados por un átomo que

5 tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se halla normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse al compuesto del invento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como

10  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos del presente invento y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los susodichos isótopos y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de este invento. Algunos

15 compuestos isotópicamente marcados del presente invento, tales como, por ejemplo, aquellos en que están incorporados isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos sobre distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ ,

20 y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , por su facilidad de preparación y de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o unos requisitos de dosificación reducidos,

25 y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de este invento pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos posteriores,

30 sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado y fácilmente asequible. En consecuencia, la referencia al compuesto del invento para uso en los métodos terapéuticos y las composiciones farmacéuticas

1412  
~~X~~

que aquí se describen abarca también formas isotópicamente marcadas del compuesto.

Este invento también abarca profármacos del compuesto (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, composiciones farmacéuticas que contienen dichos profármacos y métodos de tratamiento mediante la administración de dichos profármacos. Por ejemplo, el grupo amino libre del compuesto puede ser convertido en un profármaco.

10 Dichos profármacos incluyen compuestos en que un resto de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácido, está covalentemente unido al grupo amino libre por medio de un enlace amida o éster. Los restos de aminoácido incluyen, pero no se

15 limitan a, los 20 aminoácidos presentes en la naturaleza, comúnmente denominados por símbolos de tres letras, e incluyen además 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina,

20 ornitina y metionina-sulfona. Como parte del invento se incluye también un profármaco que comprende un carbamato del grupo amino. La amina libre puede ser también derivatizada en forma de amida, sulfonamida o fosfonamida para formar un profármaco. Todos estos restos del profármaco pueden llevar

25 incorporados grupos que incluyen, pero no se limitan a, las funciones éter, amina y ácido carboxílico.

Los pacientes que pueden ser tratados con el compuesto del invento, o con sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o con un profármaco del mismo, o con

30 compuestos isotópicamente marcados del invento, de acuerdo con los métodos de este invento incluyen, por ejemplo, pacientes a quienes se ha diagnosticado cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC; del inglés, non small cell lung cancer), cáncer de hueso, cáncer de páncreas,

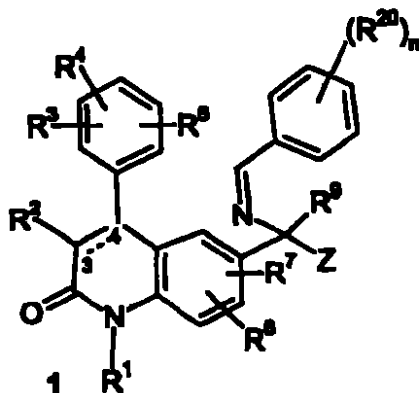
142  
~~142~~

cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, 5 sarcomas de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello del útero, carcinoma de vagina o carcinoma de vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de la glándula tiroi- 10 dea, paratiroidea o suprarrenal), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocitarios, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales o carcinoma 15 de la pelvis renal), malignidad pediátrica, neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del sistema nervioso central, tumores del eje espinal, gliomas del tronco del encéfalo o adenomas de hipófisis), enfermedades cutáneas neoplásicas (por ejemplo, soriasis o micosis 20 fungoides) o esófago de Barret (síndrome premaligno).

Además, el compuesto del invento, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, sus profármacos y sus derivados radiactivamente marcados pueden ser todos independientemente utilizados en una terapia neoadyuvante/adyuvante 25 paliativa para aliviar los síntomas asociados con las enfermedades citadas en el párrafo precedente, así como los síntomas asociados con un desarrollo celular anormal. Dicha terapia puede ser una monoterapia o puede combinarse con quimioterapia y/o inmunoterapia.

30 Los pacientes que pueden ser tratados de acuerdo con los métodos de este invento también incluyen los pacientes que padecen un desarrollo celular anormal, como se definió anteriormente.

Este invento se refiere también a un método para separar los enantiómeros (+) y (-) de un compuesto de fórmula 1 en una mezcla racémica



fórmula en la que

- 5 la línea discontinua indica un segundo enlace opcional que conecta C-3 y C-4 del anillo de quinolein-2-ona;
- $R^1$  es seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_q-$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_qC(O)OR^{15}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_qOR^{12}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_q-$ ,  $CSO_2R^{15}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros), en los que dichos grupos  $R^1$  cicloalquilicos, arílicos y heterocíclicos están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los grupos  $R^1$  precedentes, salvo H pero
- 15 incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados anteriormente referidos, están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 grupos  $R^6$ ;
- $R^2$  es halo, ciano,  $-C(O)OR^{15}$  o un grupo seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de
- 20  $R^{12}$ ;
- cada uno de  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alqueno  $C_2-C_{10}$ , alquino  $C_2-C_{10}$ , halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{13}SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,
- 25

144  
16

-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -CH=NOR<sup>12</sup>, -S(O)<sub>j</sub>R<sup>12</sup> en que j es un número entero de 0 a 2, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub> (arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub> (heterociclo de 4-10 miembros), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub> (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub>-C=CR<sup>16</sup>; y en los que los restos cicloalquilo, arilo y heterociclo de los grupos precedentes están opcionalmente fusionados con un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo cíclico saturado C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y dichos grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido, -NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>15</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -OR<sup>12</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub> (arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), y -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub> (heterociclo de 4-10 miembros);

Z es un grupo heterocíclico aromático de 4-10 miembros, sustituido con de 1 a 4 sustituyentes R<sup>6</sup>;

R<sup>9</sup> es -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub> (imidazolilo) o -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub> (piridinilo) en los que dichos restos imidazolilo y piridinilo están sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes R<sup>6</sup>;

cada R<sup>12</sup> es independientemente seleccionado entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub> (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub> (arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub> (heterociclo de 4-10 miembros); dichos grupos R<sup>12</sup> cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos están opcionalmente fusionados con un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo cíclico saturado C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los sustituyentes R<sup>12</sup> precedentes, salvo H pero incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados, están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)OR<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcóxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

145  
~~XXXX~~

cada t es independientemente un número entero de 0 a 5,  
y cada q es independientemente un número entero de 1 a 5;

cada uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$  y, cuando  $R^{13}$  y  $R^{14}$  están como  $-(CR^{13}R^{14})_q$  o  $-(CR^{13}R^{14})_t$ ,

5 cada uno es independientemente definido para cada iteración de q o t superior a 1;

$R^{15}$  es seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$  salvo porque  $R^{15}$  no es H;

10  $R^{16}$  es seleccionado entre la lista de sustituyentes proporcionada en la definición de  $R^{12}$  y  $-\text{Si}R^{17}R^{18}R^{19}$ ;

cada uno de  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  es independientemente seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$  salvo porque al menos uno de  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  no es H;

15  $R^{20}$  es H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alqueno  $C_2-C_{10}$ , alquino  $C_2-C_{10}$ , halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo,  $-\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})R^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})R^{12}$ ,  $-\text{NR}^{12}R^{13}$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})R^{12}$ , ciano,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}R^{13}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{SR}^{12}$ , o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), en el que dicho grupo  $R^{20}$  arílico está sustituido con de 1 a 4  
20 grupos  $R^6$ ; y

n es un número entero seleccionado de 1 a 3;

método que comprende aplicar una porción de, o toda, dicha mezcla racémica a un aparato para separación quiral bajo unas condiciones adecuadas para la separación de moléculas quirales y obtener de dicho aparato, después del sometimiento a dichas condiciones, los enantiómeros (+) y (-) de  
25 fórmula 1 separados.

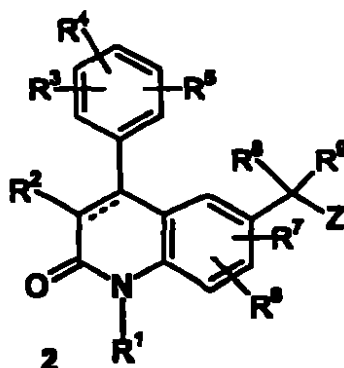
Los compuestos de fórmula 1 tienen utilidad ya que de ellos se cree que inhiben la enzima farnesil proteína transferasa. Además, los compuestos de fórmula 1 abarcan  
30 compuestos intermedios útiles para sintetizar la (+)-6-[amino-(6-cloro-píridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, el compuesto del invento.

146 A

La frase "aparato para separación quiral" incluye aparatos capaces de separar moléculas quirales. En la técnica se conocen aparatos capaces de separar moléculas quirales, incluyendo columnas que contienen un material capaz de unirse  
5 diferencialmente a los enantiómeros (+) y (-) de un compuesto quiral dado de modo que los enantiómeros (+) y (-) sean eluidos de la columna a diferentes velocidades. En el comercio se dispone de diversas columnas útiles para la separación de los enantiómeros (+) y (-) de moléculas quirales, y cualquiera de  
10 dichas columnas podría ser utilizada en el presente invento. Los ejemplos de dichas columnas incluyen, pero no se limitan a, CHIRALCEL™ OD y CHIRALPAK™ AD [ambas de Daicel Chemical Industries, LTD (Osaka, Japón)].

Las condiciones adecuadas para la separación de  
15 moléculas quirales son condiciones tales como la temperatura y el eluyente, y dichas condiciones están relacionadas con el particular aparato seleccionado para separar los enantiómeros. Dichas condiciones pueden ser determinadas por una persona con una experiencia normal en la técnica.

20 El presente invento se refiere también a un método para sintetizar un enantiómero (+) o (-) de fórmula 2



en la que:

la línea discontinua indica un segundo enlace opcional que conecta C-3 y C-4 del anillo de quinolein-2-ona;

1474

$R^1$  es seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_q$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_qC(O)OR^{15}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_qOR^{12}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_q-OSO_2R^{15}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (arilo  $C_6-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (heterociclo de 4-10 miembros), en los  
5 que dichos grupos  $R^1$  cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los grupos  $R^1$  precedentes, salvo H pero incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados  
10 anteriormente referidos, están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 grupos  $R^6$ ;

$R^2$  es halo, ciano,  $-C(O)OR^{15}$  o un grupo seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$ ;

15 cada uno de  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alqueno  $C_2-C_{10}$ , alquino  $C_2-C_{10}$ , halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{13}SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  
20  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-CH=NOR^{12}$ ,  $-S(O)_jR^{12}$  en que  $j$  es un número entero de 0 a 2,  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (arilo  $C_6-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (heterociclo de 4-10 miembros),  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t-C\equiv CR^{16}$ ; y en los que los restos cicloalquilo, arilo y heterociclo de los grupos precedentes están opcionalmente fusiona-  
25 dos con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y dichos grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluo-  
30 rometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^{13}SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-OR^{12}$ , alquilo  $C_1-C_{10}$ , alqueno  $C_2-C_{10}$ , alquino  $C_2-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (arilo  $C_6-C_{10}$ ), y  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (heterociclo de 4-10 miembros);

148

Z es un grupo heterocíclico aromático de 4-10 miembros, sustituido con de 1 a 4 sustituyentes  $R^6$ ;

$R^8$  es  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_1-C_{10}$ ) o  $-N$ (alquilo  $C_1-C_{10}$ )(alquilo  $C_1-C_{10}$ );

5  $R^9$  es  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (imidazolilo) o  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (piridinilo) en los que dichos restos imidazolilo y piridinilo están sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes  $R^6$ ;

cada  $R^{12}$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$ -  
10 (arilo  $C_6-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (heterociclo de 4-10 miembros); dichos grupos  $R^{12}$  cicloalquilicos, arílicos y heterocíclicos están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los sustituyentes  $R^{12}$  precedentes, salvo H pero  
15 incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados, están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)O-R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ , hidroxilo,  
20 alquilo  $C_1-C_6$  y alcóxido  $C_1-C_6$ ;

cada t es independientemente un número entero de 0 a 5, y cada q es independientemente un número entero de 1 a 5;

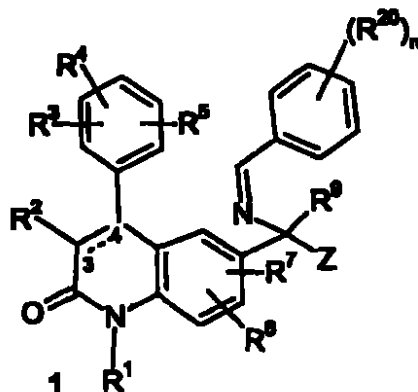
cada uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$  y, cuando  $R^{13}$  y  $R^{14}$  están como  $-(CR^{13}R^{14})_q$  o  $-(CR^{13}R^{14})_t$ ,  
25 cada uno es independientemente definido para cada iteración de q o t superior a 1;

$R^{15}$  es seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$  salvo porque  $R^{15}$  no es H;

$R^{16}$  es seleccionado entre la lista de sustituyentes proporcionada en la definición de  $R^{12}$  y  $-SiR^{17}R^{18}R^{19}$ ; y  
30

cada uno de  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  es independientemente seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$  salvo porque al menos uno de  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  no es H;

método que comprende a) obtener una mezcla racémica que comprende los enantiómeros (+) y (-) de un compuesto de fórmula 1

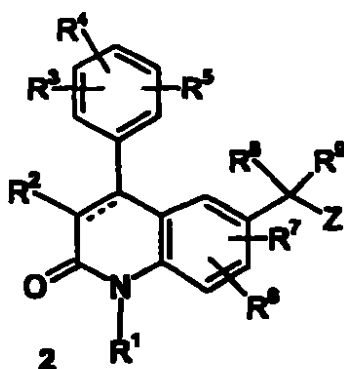


en la que  $R^{20}$  es H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo,  $-OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ , ciano,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-SR^{12}$ , o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), estando sustituido dicho grupo  $R^{20}$  arílico con de 1 a 4 grupos  $R^6$ , n es un número entero seleccionado de 1 a 3, y en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son como se definieron anteriormente; b) aplicar una porción de, o toda, la mezcla racémica procedente de la operación (a) a un aparato para separación quiral bajo unas condiciones adecuadas para la separación de moléculas quirales y obtener de dicho aparato, después del sometimiento a dichas condiciones, los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 1 separados; y c) convertir el resto bencilidina del enantiómero separado (+) o (-) de fórmula 1 procedente de la operación (b) en un resto amínico  $R^8$ , en el que  $R^8$  es como se definió anteriormente, obteniéndose de este modo un enantiómero separado (+) o (-) de un compuesto de fórmula 2.

Los compuestos de fórmula 2 poseen utilidad porque son inhibidores de la enzima farnesil proteína transferasa. Los compuestos de fórmula 2 abarcan el compuesto del invento, la (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)]-(3-metil-3H-imidazol-

5 ro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona.

**racémica**

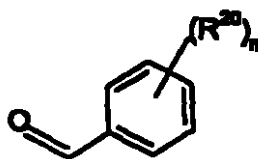


10 fórmula en la que

Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son los mismos que los seleccionados para Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> en la reivindicación 9, y en la que R<sup>8</sup> es -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, siendo R<sup>12</sup> seleccionado entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), y -(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>t</sub>(heterociclo de 4-10 miembros), estando dichos grupos R<sup>12</sup> cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos opcionalmente fusionados con un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo cíclico saturado C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros, y estando opcionalmente sustituidos dichos sustituyentes R<sup>12</sup>, salvo H pero incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados, con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)OR<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

siendo cada uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$  y, cuando  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son  $-(CR^{13}R^{14})_q$  o  $-(CR^{13}R^{14})_t$ , siendo cada uno independientemente definido para cada iteración de q o t superior a 1, y siendo cada t independientemente un número entero de 0 a 5 y siendo cada q independientemente un número entero de 1 a 5, en los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 1.

En una realización, la conversión de los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 2 en los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 1 comprende hacer reaccionar la mezcla racémica que comprende los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 2 con un benzaldehído de fórmula 3



3

en la que

$R^{20}$  es H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenoilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo,  $-OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ , ciano,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-SR^{12}$ , o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), estando sustituido dicho grupo  $R^{20}$  arílico con de 1 a 4 grupos  $R^6$ ; n es un número entero seleccionado de 1 a 3; cada  $R^{12}$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros); estando dichos grupos  $R^{12}$  cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y estando los sustituyentes  $R^{12}$  precedentes, salvo H pero incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados, opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluo-

152  
H

rometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  
-OC(O) $R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ , hidroxilo,  
alquilo  $C_1-C_6$  y alcóxido  $C_1-C_6$ ; cada  $t$  es independientemente  
un número entero de 0 a 5 y cada  $q$  es independientemente un  
5 número entero de 1 a 5; y cada uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es indepen-  
dientemente H o alquilo  $C_1-C_6$ , y, cuando  $R^{13}$  y  $R^{14}$  están como  
 $-(CR^{13}-R^{14})_q$  o  $-(CR^{13}R^{14})_t$ , cada uno es independientemente  
definido para cada iteración de  $q$  o  $t$  superior a 1.

En una realización, para el compuesto de fórmula 3,  
10  $R^{20}$  es H o  $-OR^{12}$ , y  $R^{12}$  es alquilo  $C_1-C_{10}$ ; por ejemplo,  $R^{20}$  es  
metoxilo o etoxilo. En otra realización,  $n$  es 1 ó 2. En otra  
realización,  $n$  es 1 y  $R^{20}$  no es H.

La reacción del compuesto de fórmula 2 con la molé-  
cula de benzaldehído de fórmula 3 para formar un racemato de  
15 fórmula 1 puede ser por condensación a temperatura ambiental  
bajo condiciones ácidas; por ejemplo, en ácido acético. La  
eliminación del grupo bencilidina de uno de los enantiómeros  
separados del compuesto de fórmula 1 después de la separación  
de las moléculas quirales del racemato del compuesto de fór-  
20 mula 1, para formar un grupo amino, es mediante condiciones  
ácidas, tales como por adición de ácido clorhídrico.

Como se usa aquí, el término "halo" significa, a  
menos que se indique otra cosa, fluoro, cloro, bromo o yodo.  
Los grupos halo preferidos son fluoro, cloro y bromo.

25 Como se usa aquí, el término "alquilo" incluye, a  
menos que se indique otra cosa, radicales hidrocarbonados  
monovalentes y saturados que tienen restos lineales o ramifi-  
cados. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se  
limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo y t-butilo.

30 Como se usa aquí, el término "cicloalquilo" inclu-  
ye, a menos que se indique otra cosa, restos alquilo cíclicos  
en que el alquilo es como se definió anteriormente. En esta  
definición se incluyen grupos multicíclicos, tales como gru-  
pos bicíclicos y tricíclicos.

153

Como se usa aquí, el término "alquenilo" incluye, a menos que se indique otra cosa, restos alquilo que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, siendo el alquilo como se definió anteriormente.

5            Como se usa aquí, el término "alquinilo" incluye, a menos que se indique otra cosa, restos alquilo que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono, siendo el alquilo como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos alquini-  
nilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo y 2-propinilo.

10           Como se usa aquí, el término "alcoxilo" incluye, a menos que se indique otra cosa, grupos O-alquilo en que el alquilo es como se definió anteriormente.

            Como se usa aquí, el término "arilo" incluye, a menos que se indique otra cosa, un radical orgánico proceden-  
15           te de un hidrocarburo aromático por eliminación de un hidró-  
geno, tal como fenilo o naftilo.

            Como se usa aquí, el término "heterociclo" signifi-  
ca, a menos que se indique otra cosa, grupos heterocíclicos  
aromáticos y no aromáticos (incluyendo grupos heterocíclicos  
20           saturados) que contienen uno o más heteroátomos, cada uno de  
ellos seleccionado entre O, S y N, teniendo de 4 a 10 átomos  
cada anillo de un grupo heterocíclico. Los grupos heterocí-  
clicos no aromáticos pueden incluir anillos que sólo tengan  
4 átomos, pero los anillos heterocíclicos aromáticos deben  
25           tener al menos 5 átomos. Los grupos heterocíclicos de este  
invento pueden contener, a menos que se indique otra cosa, un  
anillo o más de un anillo; es decir, pueden ser monocíclicos  
o multicíclicos, tal como, por ejemplo, bicíclicos (que pue-  
den comprender anillos no aromáticos y/o aromáticos). Prefe-  
30           riblemente, los grupos heterocíclicos bicíclicos de este  
invento contienen 6-9 miembros en sus sistemas anulares. Los  
grupos heterocíclicos monocíclicos de este invento contienen  
preferiblemente 5 ó 6 miembros. Los grupos heterocíclicos  
multicíclicos aromáticos incluyen sistemas de anillos benzo-

154  
170

fusionados. Los grupos heterocíclicos de este invento pueden incluir también sistemas anulares sustituidos con uno o más restos oxo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es el azetidínilo (procedente de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es el tiazolilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es el quino-

leínilo. Son ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos: pirrolidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidínilo, piperidínilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, 3-azabíciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabíciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizínilo. Son ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos: piridinilo, imidazolilo, pirimidínilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinoleínilo, isoquinoleínilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinoxolinilo, quinoxalinilo, naftiridínilo y furopiridinilo. Los grupos precedentes, como derivados de los compuestos anteriormente enumerados, pueden estar unidos por C o unidos por N siempre que tal cosa sea posible. Por ejemplo, un grupo procedente de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C).

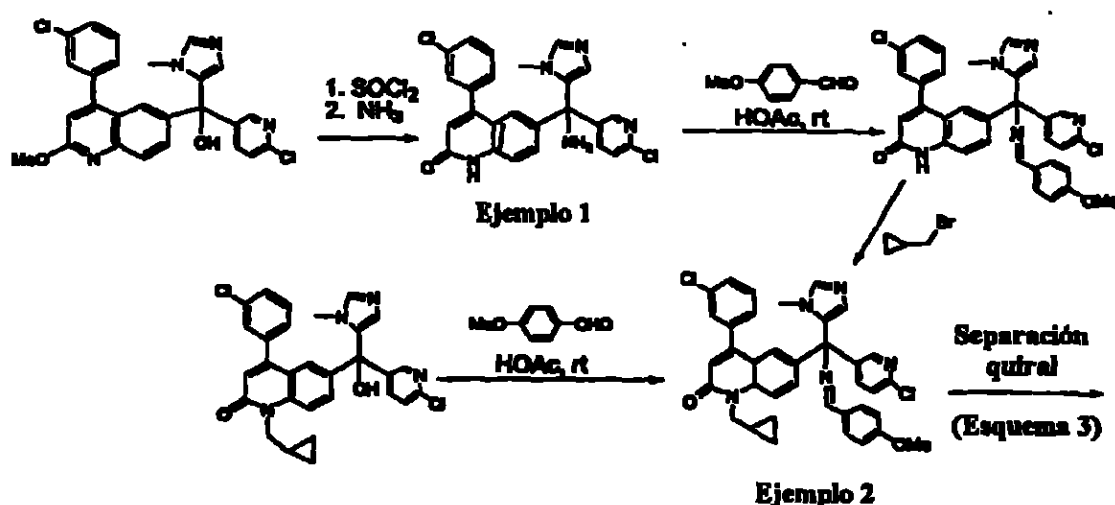
#### Descripción detallada del invento

En los esquemas y ejemplos siguientes, "Et" representa un resto etilo y "Me" representa un resto metilo. Por

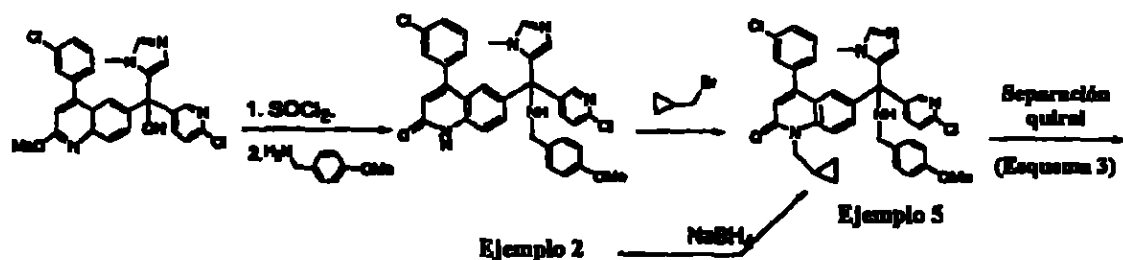
lo tanto, por ejemplo, "OEt" significa etoxilo. Además, "THF" significa tetrahidrofurano y "DMF" significa dimetilformamida. La abreviatura "rt" significa temperatura ambiental (del inglés, room temperature). "HOAc" significa ácido acético. 5 "DCM" es diclorometano. "TFA" es ácido trifluoroacético.

Pueden prepararse compuestos de fórmula 1 y fórmula 2, y enantiómeros de los mismos, incluyendo el compuesto del invento, (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, de acuerdo con los Esquemas 1 a 4 siguientes:

Esquema 1

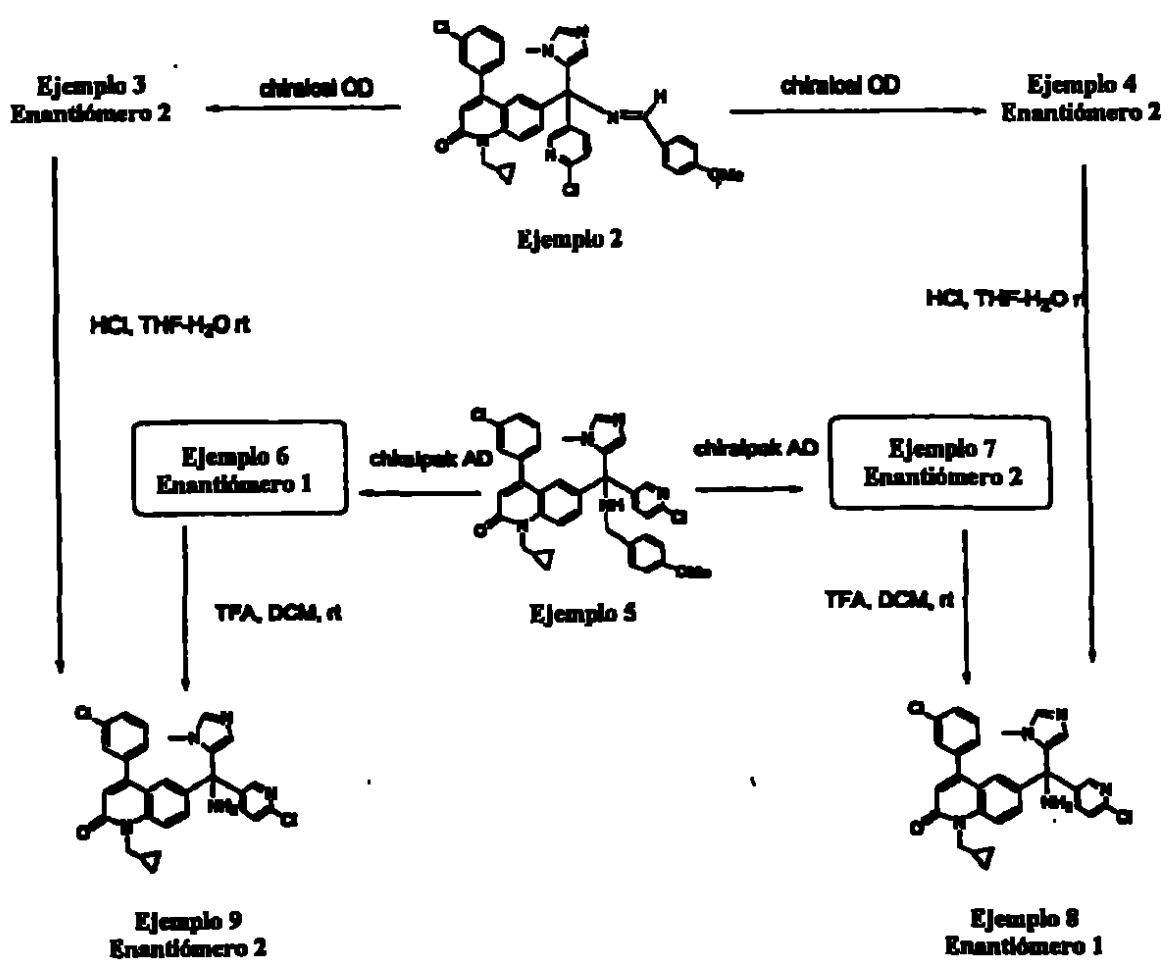


Esquema 2

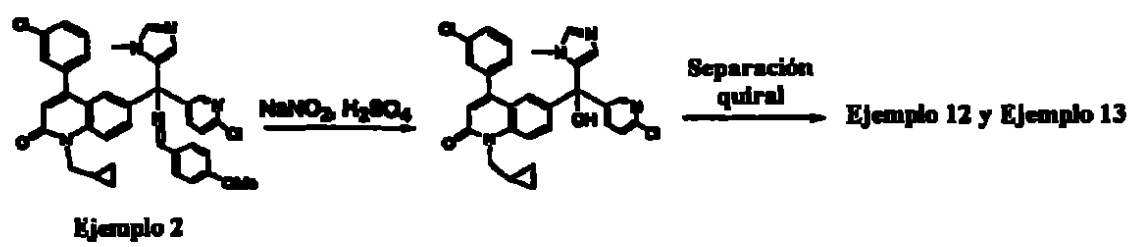


156

Esquema 3



Esquema 4



Los Esquemas 1 a 4 anteriores ilustran ejemplos no restrictivos de los reivindicados métodos del invento.

Con relación al Esquema 1, los compuestos de fórmula 2, ejemplificados por el Ejemplo 1 en el Esquema, pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de 2-alcoxiquinoleína mediante la adición de cloruro de tionilo bajo una atmósfera de  $N_2$ .

Los compuestos de fórmula 2 pueden ser también preparados del modo descrito en la Solicitud de Patente de EE.UU. n° 09/501.163, presentada el 9 de Febrero de 2.000 y publicada como WO 00/47574, ambos documentos incorporados aquí por referencia en sus totalidades.

El compuesto de fórmula 2 es hecho condensar con un compuesto benzaldehídico de fórmula 3, tal como p-anisaldehído, para formar un racemato de fórmula 1. La condensación puede ser en condiciones ácidas, tales como en ácido acético, a temperatura ambiental. Este racemato de fórmula 1 puede ser opcionalmente derivatizado para formar otros racematos de fórmula 1, tales como el compuesto del título del Ejemplo 2, antes de la separación de las moléculas quirales (Esquema 3).

Como una alternativa a la separación de moléculas quirales de la molécula bencilidínica de fórmula 1, un compuesto de fórmula 2 en que  $R^8$  comprende un grupo bencilamino puede ser sometido a separación en una columna quiral (véase el Esquema 2) para la subsiguiente formación de un compuesto de fórmula 2 en que  $R^8$  es  $-NH_2$ ,  $-NH(\text{alquilo } C_1-C_{10})$  o  $-N(\text{alquilo } C_1-C_{10})(\text{alquilo } C_1-C_{10})$  (como en el Esquema 3). Con relación al Esquema 2, el compuesto bencilamínico de fórmula 2 puede ser preparado a partir del correspondiente compuesto bencilidínico, ejemplificado por el Ejemplo 2 en el Esquema 2, mediante la adición de borohidruro sódico al compuesto bencilamínico en metanol. Alternativamente, el compuesto bencilamínico de fórmula 2 puede ser preparado mediante el tratamiento del compuesto (6-hidroximetil)-2-alcoxiquinoleína

158  
160

con cloruro de tionilo bajo una atmósfera de nitrógeno seco para formar la quinoleinona, seguido de la condensación con un compuesto bencilamínico opcionalmente sustituido en el grupo fenilo, tal como p-metoxibencilamina. Esta condensación  
5 puede tener lugar a una temperatura de aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$ , bajo una atmósfera de nitrógeno seco.

Con relación al Esquema 3, puede aplicarse el compuesto bencilamínico de fórmula 2 o la bencilidina de fórmula 1 a una columna para separación de moléculas quirales. El  
10 resultante enantiómero (+) y/o (-) del compuesto bencilamínico o del compuesto bencilidínico puede ser convertido en un enantiómero de un compuesto de fórmula 2 en que  $\text{R}^8$  es  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$ , o  $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$ . El resto de bencilidina es convertido en un grupo amino bajo  
15 condiciones ácidas; por ejemplo, mediante la adición de ácido clorhídrico. El grupo bencilamínico es también convertido en un grupo amino bajo condiciones ácidas; por ejemplo, mediante la adición de TFA.

El Esquema 4 ilustra la preparación directa de la  
20 sal dihidrocloruro de un enantiómero de un compuesto de fórmula 2 en que  $\text{R}^8$  es  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$ , o  $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$  mediante la separación quiral de los enantiómeros (+) y (-) de la correspondiente 6-hidroximetilquinoleinona.

25 En los Esquemas 1 a 4, el Ejemplo 8 es (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, el compuesto del invento.

El compuesto (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-  
30 -(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y los profármacos del compuesto, pueden administrarse oral, transdérmica (por ejemplo, mediante el uso de un parche), parenteral o tópicamente. Se prefie-

159  
156

re la administración oral. En general, el compuesto, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y sus profármacos, son muy deseablemente administrados en dosis únicas o divididas (es decir, múltiples), comprendidas en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg hasta aproximadamente 500 mg por día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg por día. El compuesto, o su sal o solvato, o un profármaco suyo, se administrará generalmente en dosis diarias, únicas o divididas, comprendidas en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal por día. Pueden tener lugar variaciones dependiendo del peso y el estado de la persona que se trata y de la elegida vía concreta de administración. En algunos casos, puede que sean más adecuados unos niveles de dosificación por debajo del límite inferior del susodicho intervalo, mientras que, en otros casos, podrán emplearse dosis aún mayores sin que se cause ningún efecto secundario nocivo con tal que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para ser administradas a lo largo del día.

20           Para las terapias de combinación y las composiciones farmacéuticas aquí descritas, las cantidades eficaces del compuesto del invento y del agente quimioterapéutico u otro agente útil para inhibir un desarrollo celular anormal (por ejemplo, otro agente antiproliferativo, antiangiogénico, 25 inhibidor de la transducción de señales o potenciador del sistema inmune) pueden ser determinadas por quienes tienen una experiencia normal en la técnica, basándose en las cantidades eficaces del compuesto aquí descrito y las conocidas o descritas para el agente quimioterapéutico o el otro agente. 30 Las formulaciones y las vías de administración para dichas terapias y composiciones pueden basarse en la información aquí descrita para composiciones y terapias que comprenden el compuesto del invento como único agente activo, y en la in-

formación proporcionada para el agente quimioterapéutico o el otro agente en combinación con aquél.

El compuesto del invento, o su sal o solvato o profármaco, puede ser administrado solo o en combinación con  
5 vehículos o agentes diluyentes farmacéuticamente aceptables a través de cualquiera de las vías previamente indicadas, y dicha administración puede ser llevada a cabo en dosis únicas o múltiples. Más particularmente, el compuesto de este invento o su sal o solvato o profármaco puede ser administrado en  
10 una gran variedad de formas de administración diferentes; es decir, combinado con varios vehículos inertes y farmacéuticamente aceptables, en forma de tabletas, cápsulas, grageas, trociscos, caramelos duros, polvos, composiciones pulverizables, cremas, pomadas, supositorios, bálsamos, geles, pastas,  
15 lociones, ungüentos, elixires, jarabes, y similares. Dichos vehículos incluyen cargas o agentes diluyentes sólidos, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos atóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden ser adecuadamente edulcoradas y/o saboreadas.

20 Para administración oral, pueden emplearse tabletas que contengan diversos excipientes, tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicocola, junto con diversos agentes disgregativos, tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz,  
25 patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes para granulación, tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábica. Además, agentes lubricantes tales como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco son a menudo muy útiles con  
30 fines de formación de tabletas. En las cápsulas de gelatina pueden emplearse también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas; a este respecto, los materiales preferidos incluyen también lactosa o azúcar lácteo así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean eli-

xires y/o suspensiones acuosas para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saboreadores, colorantes y también, si así se desea, agentes emulsivos y/o suspendedores, junto con agentes diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerol y diversas combinaciones equivalentes de los mismos.

Para administración parenteral, pueden emplearse disoluciones del compuesto del invento, o de una sal del mismo, en aceite de ajonjolí o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las disoluciones acuosas deberían ser adecuadamente tamponadas si fuera necesario, y, en primer lugar, el agente diluyente líquido debería ser hecho isotónico. Estas disoluciones acuosas son adecuadas con fines de inyección intravenosa. Las disoluciones oleosas son adecuadas con fines de inyecciones intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas disoluciones bajo condiciones estériles es llevada fácilmente a cabo mediante técnicas farmacéuticas estándares bien conocidas por los expertos en la técnica.

Además, es también posible administrar tópicamente el compuesto, sal o solvato, y esto puede hacerse preferiblemente por medio de cremas, bálsamos, geles, pastas, ungüentos y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

El compuesto del invento puede ser también administrado a un animal mamífero distinto de un ser humano. La dosis que se vaya a administrar a un animal mamífero dependerá de la especie animal y de la enfermedad o trastorno que se trate. El compuesto puede administrarse a animales en forma de cápsula, bolo, tableta o brebajo. El compuesto puede administrarse también a animales mediante inyección o en forma de implantación. Dichas formulaciones se preparan de una manera convencional de acuerdo con la práctica veterinaria estándar. Como alternativa, el compuesto puede administrarse con el

162  
164

pienso, y, con este fin, puede prepararse una premezcla o aditivo de pienso concentrado para mezclamiento con el pienso normal.

Los compuestos de fórmula 1 y fórmula 2, incluyendo  
5 el compuesto del invento, (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, presentan actividad como inhibidores de la farnesilación de Ras y son útiles en el tratamiento del cáncer y en la inhibición del desarrollo  
10 celular anormal en animales mamíferos, incluyendo seres humanos. La actividad de los compuestos de fórmula 1 y fórmula 2 como inhibidores de la farnesilación de Ras puede ser determinada por su capacidad, con respecto a un testigo, para inhibir *in vitro* la Ras farnesil transferasa. A continuación  
15 se describe un ejemplo de uno de dichos procedimientos.

Se usa una preparación cruda de farnesil transferasa (FTasa) humana que comprende la fracción citosólica de tejido cerebral homogeneizado, para explorar compuestos en un formato de ensayo de 96 pocillos. La fracción citosólica se  
20 prepara homogeneizando aproximadamente 40 gramos de tejido fresco en 100 ml de tampón de sacarosa/MgCl<sub>2</sub>/ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (usando un homogeneizador Dounce, 10-15 carreras), centrifugando los productos de homogeneización a 1.000xg durante 10 minutos a 4°C, volviendo a centrifugar el sobrenadante a 17.000xg durante 15 minutos a 4°C, y reco-  
25 giendo luego el sobrenadante resultante. Este sobrenadante es diluido de modo que tenga una composición final de Tris-HCl 50 mM (pH de 7,5), ditioneitol (DTT) 5 mM, KCl 0,2 M, ZnCl<sub>2</sub> 20 µM, y fluoruro de fenilmetanosulfonilo 1 mM, y es vuelto  
30 a centrifugar a 178.000xg durante 90 minutos a 4°C. El sobrenadante, denominado "FTasa cruda", es analizado en cuanto a la concentración de proteínas, fraccionado en partes alícuotas y conservado a -70°C.

163  
164

El ensayo usado para medir la inhibición *in vitro* de la FTasa humana es una modificación del método descrito por Amersham LifeScience para usar su sistema (TRKQ 7010) de Ensayo de Proximidad por Centelleo (SPA; del inglés, Scintillation Proximity Assay) para farnesil transferasa (3H). La actividad de la enzima FTasa es determinada en un volumen de 100  $\mu$ l que contiene ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-etanosulfónico (HEPES) 50 mM, pH de 7,5,  $MgCl_2$  30 mM, KCl 20 mM,  $Na_2HPO_4$  25 mM, ditioneitol (DTT) 5 mM, Triton X-100 al 0,01 %, dimetilsulfóxido (DMSO) al 5 %, 20 mg de FTasa cruda, pirofosfato de [3H]-farnesilo ([3H]-FPP (del inglés, [3H]-farnesyl pyrophosphate); 36.000 desintegraciones por minuto/picomol; Amersham LifeScience) 0,12 mM, y 0,2  $\mu$ M de péptido Ras KTKCVIS biotinilado (Bt-KTKCVIS), que está N-terminalmente biotinilado en su grupo amino alfa y fue sintetizado y purificado por cromatografía líquida de alta eficacia en el propio laboratorio. La reacción es iniciada mediante la adición de la enzima y es terminada mediante la adición de EDTA (proporcionado como reactivo STOP en el sistema TRKQ 7010) después de una incubación de 45 minutos a 37°C. El Bt-KTKCVIS prenilado y no prenilado es capturado añadiendo 150  $\mu$ l de glóbulos para SPA revestidos con estreptavidina (TRKQ 7010) por pocillo e incubando la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 30 minutos. La cantidad de radiactividad unida a los glóbulos para SPA es determinada usando un contador Microbeta 1450 para placas. Bajo estas condiciones de ensayo, la actividad enzimática es lineal con respecto a las concentraciones del aceptor de grupos prenilo, Bt-KTKCVIS, y la FTasa cruda, y puede detectarse la inhibición de la interacción de Bt-KTKCVIS con la Ftasa. La actividad enzimática es saturante con respecto al dador de prenilos, FPP. El tiempo de reacción del ensayo está también en el intervalo lineal.

164  
16

Los compuestos de ensayo son rutinariamente disueltos en DMSO al 100 %. La inhibición de la actividad farnesil transferasa es determinada calculando el porcentaje de incorporación de farnesilo tritiado en presencia del compuesto de ensayo, frente a su incorporación en los pocillos testigo (ausencia de inhibidor). A partir de las dosis-respuestas obtenidas, se determinan los valores de la concentración inhibitoria al 50 % (IC<sub>50</sub>; del inglés, inhibitory concentration), es decir, la concentración requerida para producir la mitad de la farnesilación máxima del Bt-KTKCVIS.

Usando el ensayo anteriormente descrito se halló que el compuesto (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona tenía un valor de IC<sub>50</sub> para inhibir la farnesilación del péptido KTKCVIS biotinilado que era inferior a 500 nM.

Los ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar aspectos del presente invento. Con ellos no se pretende limitar, ni debe interpretarse que limitan, el invento del modo más completamente aquí descrito y expuesto en las reivindicaciones.

#### EJEMPLO 1

6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1H-quinolein-2-ona

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (31,19 ml, 427 milimoles) a [4-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-quinolein-6-il]-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanol (20,95 g, 42,76 milimoles) en tolueno (150 ml) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> seco. Se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante 15 horas. Se eliminaron el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso bajo presión reducida. Se recogió el cloruro crudo en tolueno y se concentró la mezcla bajo vacío. Se disolvió el sólido resultante en THF (10 ml) y durante 10

165  
160

minutos se hizo burbujear amoniaco gaseoso (NH<sub>3</sub>) a través de esta disolución a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental y bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1,5 horas más. Una vez eliminado el THF, se sometió la mezcla de productos a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica fue lavada, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice, con CHCl<sub>3</sub> y luego con MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (2:98:0,1 a 7:93:0,1) como eluyentes, para obtener el compuesto del título (17,89 g, 88 % de rendimiento). Espectrometría de masas por ionización química (CI-MS; del inglés, chemical ionization mass spectrometry): m/z 473,8 [M+1].

15

#### EJEMPLO 2

4-(3-cloro-fenil)-6-((6-cloro-piridin-3-il)-[(4-metoxi-bencilideno)-amino]-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

20

2A. 4-(3-cloro-fenil)-6-((6-cloro-piridin-3-il)-[(4-metoxi-bencilideno)-amino]-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil)-1H-quinolein-2-ona

25

Se añadió gota a gota p-anisaldehído (6,09 ml, 50,06 milimoles) a una disolución del compuesto del título del Ejemplo 1 (11,89 g, 25,03 milimoles) en ácido acético (75 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 4 horas, después de lo cual fue enfriada a 0°C. Se añadieron 10 ml de hidróxido amónico, lo que fue seguido de la adición de acetato de etilo. Después de la separación, la capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice, utilizando MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1:99:0,1 a 5:95:0,1) como eluyentes, para

30

166  
160

obtener el compuesto del título del Ejemplo 2A en forma de sólido blanco (11,58 g, 78 % de rendimiento).

CI-MS: m/z 594,1, 596,1 [M+1].

5 2B. 4-(3-cloro-fenil)-6-((6-cloro-piridin-3-il)-((4-metoxi-bencilideno)-amino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil)-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

10 Se añadieron (bromometil)ciclopropano (2,42 ml, 24,96 milimoles), cloruro de benciltriethylamonio (2,59 g, 11,34 milimoles), yoduro sódico (0,85 g, 5,67 milimoles) y una disolución acuosa de NaOH al 40 % (30 ml) a una disolución del compuesto del título del Ejemplo 2A (10,78 g, 18,14 milimoles) en THF (2,5 ml). La mezcla de reacción fue calentada a 65°C durante 4 horas, después de lo cual se eliminó el THF. La mezcla cruda de productos fue sometida a reparto

15 entre CHCl<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice, con MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1,5:98,5:0,1) como eluyentes, para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco

20 (8,49 g, 13,10 milimoles, 72 % de rendimiento).

CI-MS: m/z 648,1 [M+1].

EJEMPLO 3 y EJEMPLO 4

25 Enantiómeros (+) y (-) de 4-(3-cloro-fenil)-6-((6-cloro-piridin-3-il)-((4-metoxi-bencilideno)-amino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

30 Se separaron los enantiómeros del compuesto del título del Ejemplo 2 (1,322 g) y se purificaron por cromatografía líquida de alta eficacia sobre CHIRALCEL<sup>™</sup> OD (fabricado por Daicel Chemical Industries, LTD, Osaka, Japón; 2,2 cm x 25 cm, 10 µm; eluyente: hexano/etanol/metanol/dietilamina, 80/10/10/0,1; 25°C). Bajo estas condiciones, se obtuvieron 0,595 g del enantiómero que es eluido más rápidamente, el

167  
16

enantiómero A (Ejemplo 3): (+)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-[(4-metoxi-bencilideno)-amino]-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, y 0,511 g del enantiómero que se mueve más lentamente, el enantiómero B (Ejemplo 4): (-)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-[(4-metoxi-bencilideno)-amino]-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona. Ambos enantiómeros tenían una pureza óptica > 99 %.

10

EJEMPLO 5

4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

15

5A. 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1H-quinolein-2-ona

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,61 ml, 22,06 milimoles) a [4-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-quinolein-6-il]-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanol (1,08 g, 2,21 milimoles) en tolueno (8,5 ml) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> seco. Se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante 15 horas. Se eliminaron el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso bajo presión reducida. Se recogió el cloruro crudo en tolueno y se concentró la mezcla bajo vacío. Se disolvió el sólido resultante en THF (10 ml) y, a esta disolución a -78°C, se añadió p-metoxibencilamina (1,44 ml, 11,03 milimoles) en THF (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C y bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 horas. Una vez eliminado el THF, se sometió la mezcla de productos a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica fue lavada, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice, con MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (2:98:0,1) como eluyentes, para obtener el

168  
16

compuesto del título del Ejemplo 5A (0,482 g, 52 % de rendimiento).

CI-MS: m/z 596,1 [M+1].

5 5B. 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

Se utilizó un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 2B salvo porque se usó 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1H-quinolein-2-ona (0,682 g, 1,14 milimoles) en vez de 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-[(4-metoxi-bencilideno)-amino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1H-quinolein-2-ona, para obtener el compuesto del título (0,315 g, 0,485 milimoles, 43 % de rendimiento).

15 CI-MS: m/z 650,1 [M+1].

EJEMPLO 6 y EJEMPLO 7

20 Enantiómeros (+) y (-) de 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

Se separaron los enantiómeros del compuesto del título del Ejemplo 5, 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona (3,05 g) y se purificaron mediante cromatografía líquida de alta eficacia sobre CHIRALPAK™ AD (fabricado por Daicel Chemical Industries, LTD, Osaka, Japón; 2,2 cm x 25 cm, 10 µm; eluyente: hexano/etanol/metanol/dietilamina, 80/10/10/0,1; 25°C). Bajo estas condiciones, se obtuvieron 1,56 g del enantiómero que es eluido más rápidamente, el enantiómero A (Ejemplo 6): (+)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, y 1,07 g del enantiómero que se

169  
20

mueve más lentamente, el enantiómero B (Ejemplo 7): (-)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencil-amino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona. Ambos enantiómeros tenían una pureza  
5 óptica > 99 %.

#### EJEMPLO 8

(+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona  
10

#### Procedimiento 1; conversión del Ejemplo 4

Se añadió lentamente ácido clorhídrico 2 N (20 ml) a una disolución del compuesto del título del Ejemplo 4, el enantiómero de 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-[(4-metoxi-bencilideno)-amino]-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona (1,41 g, 1,74 milimoles) que se mueve más lentamente, en THF (200 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después de lo cual fue enfriada a 0°C. Se añadió una disolución acuosa de carbonato potásico, lo que fue seguido de la adición de acetato de etilo. Después de la separación, la capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice,  
25 con MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1:99:0,1 a 2:98:0,1) como eluyentes, para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,844 g, 1,59 milimoles, 90 % de rendimiento); es el enantiómero de 6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona que es eluido más rápidamente, con una  
30 pureza óptica > 99 %.

CI-MS: m/z 530,1, 532,1 [M+1].

170  
X

Procedimiento 2; conversión del Ejemplo 7

Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (TFA, 6,5 ml), a 0°C, a una disolución del compuesto del título del Ejemplo 7 (el enantiómero que se mueve más lentamente), (-)-  
5 -4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona (1,07 g, 1,64 milimoles), en diclorometano (6,5 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 80 minutos, después de lo cual fue  
10 diluida con DCM (10 ml) y fue vertida en una disolución acuosa enfriada de carbonato potásico. Después de la separación, la capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice, utilizando  
15 MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1,5:98,5:0,15) como eluyentes, para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,588 g, 1,11 milimoles, 68 % de rendimiento); es el enantiómero de 6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-  
20 -ona que es eluido más rápidamente, con una pureza óptica > 99 %.  
CI-MS: m/z 530,1, 532,1 [M+1].

EJEMPLO 9

25 (-)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

Procedimiento 1; conversión del Ejemplo 3

Siguiendo un procedimiento igual al descrito en el  
30 Ejemplo 8 para la conversión del Ejemplo 4, el compuesto del título del Ejemplo 3, el enantiómero de 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-[(4-metoxi-bencilideno)-amino]-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

1712  
X

durante 7 horas, después de lo cual se añadió acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con una disolución saturada de carbonato potásico y con salmuera, secada sobre  $MgSO_4$  y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste  
5 fue sometido a cromatografía en gel de sílice, utilizando  $MeOH-CHCl_3-NH_4OH$  (2:98:0,1) como eluyentes, para obtener 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroxi-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona en forma de sólido blanco (3,32 g, 94 % de rendimiento).  
10 CI-MS: m/z 530,9 [M+1].

Se separaron los enantiómeros de (+/-)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroxi-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona (3,002 g) y se purificaron mediante cromatografía líquida de  
15 alta eficacia sobre CHIRALCEL<sup>®</sup> OD (fabricado por Daicel Chemical Industries, LTD, Osaka, Japón; 2,2 cm x 25 cm, 10  $\mu m$ ; eluyente: hexano/etanol/metanol, 85/7,5/7,5; 25°C). Bajo estas condiciones, se obtuvieron 1,14 g del enantiómero que era eluido más rápidamente, el enantiómero A (Ejemplo 10):  
20 (-)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroxi-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, y 0,7 g del enantiómero que se movía más lentamente, el enantiómero B (Ejemplo 11): (+)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroxi-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona. Ambos enantiómeros tenían una pureza óptica > 98 %.  
25

#### EJEMPLO 12

Sal dihidrocloruro de (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-  
30 -(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclo-  
propilmetil-1H-quinolein-2-ona

Se añadió una disolución de HCl en éter dietílico (1 M, 4,77 ml, 4,77 milimoles) a una disolución de (+)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroxi-(3-metil-3H-

172  
3  
X

lein-2-ona (1,98 g, 3,05 milimoles) que es eluido más rápidamente, proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco (1,51 g, 2,85 milimoles, 93 % de rendimiento). Es el enantiómero de 6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona que se mueve más lentamente, con una pureza óptica > 99 %.

CI-MS: m/z 530,1, 532,1 [M+1].

Procedimiento 2: conversión del Ejemplo 6

10 Siguiendo un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 8 para la conversión del Ejemplo 7, el compuesto del título del Ejemplo 6 (el enantiómero que es eluido más rápidamente), (+)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-bencilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona (0,249 g, 0,384 milimoles),  
15 proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,137 g, 0,252 milimoles, 66 % de rendimiento). Es el enantiómero de 6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona que se mueve más lentamente, con una pureza óptica > 98 %.

20 CI-MS: m/z 530,1, 532,1 [M+1].

EJEMPLO 10 y EJEMPLO 11

25 Enantiómeros (+) y (-) de 4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroxi-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

30 Se añadieron 38 ml de ácido sulfúrico 1 N a una disolución del compuesto del título del Ejemplo 2 (4,31 g, 6,64 milimoles) en THF (30 ml). Una vez que se hubo enfriado la mezcla a 0°C, se añadió gota a gota una disolución de nitrito sódico (NaNO<sub>2</sub>, 1,45 g, 20,99 milimoles) en agua (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental

173  
X

-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona (0,844 g, 1,59 milimoles) en DCM (10 ml). Se agitó la suspensión durante 2 horas. Tras una filtración se obtuvo el compuesto del título del Ejemplo 12 en forma de sólido blanco  
5 (0,78 g, 1,29 milimoles, 81,4 % de rendimiento).

#### EJEMPLO 13

Sal dihidrocloruro de (-)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-  
-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclo-  
10 propilmetil-1H-quinolein-2-ona

Siguiendo un procedimiento igual al descrito en el Ejemplo 12, la (-)-4-(3-cloro-fenil)-6-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroxi-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona (0,252 g, 0,474 milimoles) generó  
15 la sal dihidrocloruro en forma de sólido blanco (0,167 g, 0,28 milimoles, 58 % de rendimiento).

#### EJEMPLO 14

6-[amino-(6-metil-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-  
20 -metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-metil-1H-quinolein-2-ona

14A. 6-[amino-(6-metil-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-  
-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1H-quinolein-2-ona

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,18 ml, 2,51 milimoles) a [4-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-quinolein-6-il]-(6-metil-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-meta-  
25 nol (0,118 g, 0,251 milimoles) en tolueno (5 ml) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> seco. Se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante 15 horas. Se eliminaron el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso bajo presión reducida. Se recogió el cloru-  
30 ro crudo en tolueno y se concentró la mezcla bajo vacío. Se disolvió el sólido resultante en THF (10 ml) y durante 10 minutos se hizo burbujear amoníaco gaseoso (NH<sub>3</sub>) a través de esta disolución a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción a

174

temperatura ambiental y bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1,5 horas más. Una vez eliminado el THF, se sometió la mezcla de productos a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica fue lavada, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para obtener un sólido marrón. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice, con CHCl<sub>3</sub> y luego con MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (5:95:0,1 a 10:89:1) como eluyentes, para obtener el compuesto del título del Ejemplo 14A en forma de sólido blanco (53 mg, 0,116 milimoles, 46,4 % de rendimiento).

10 CI-MS: m/z 456,3 [M+1].

14B. 6-[amino-(6-metil-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-metil-1H-quinolein-2-ona

Se añadieron una disolución acuosa de NaOH al 40 % (0,1 ml), cloruro de benciltriethylamonio (6,5 mg, 0,074 milimoles) y yoduro de metilo (0,0046 ml, 0,0743 milimoles) a una disolución del compuesto del título del Ejemplo 14A (26 mg, 0,057 milimoles) en THF (2,5 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 3 horas, después de lo cual se eliminó el THF. La mezcla cruda de productos fue sometida a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste se purificó por cromatografía en capa fina, con MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (5:95:0,1) como fase móvil, para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (14,4 mg, 0,031 milimoles, 54 % de rendimiento).

25 CI-MS: m/z 470,0 [M+1].

175  
20

EJEMPLO 15

6-[amino-(6-metil-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

5                    Se añadieron (bromometil)ciclopropano (0,0075 ml, 0,080 milimoles), cloruro de benciltriethylamonio (6,5 mg, 0,0286 milimoles), yoduro sódico (2,57 mg, 0,0171 milimoles) y una disolución acuosa de NaOH al 40 % (0,57 ml) a una disolución del compuesto del título del Ejemplo 5A (26 mg, 0,057 milimoles) en THF (2,5 ml). La mezcla de reacción fue calentada a 65°C durante 3 horas, después de lo cual se eliminó el THF. La mezcla cruda de productos fue sometida a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Este fue sometido a cromatografía en gel de sílice, con MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (2:98:0,1 a 5:95:0,1) como eluyentes, para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (11 mg, 0,022 milimoles, 38 % de rendimiento). CI-MS: m/z 510,3 [M+1].

20

EJEMPLO 16

6-[amino-(piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona

25                    Se añadió cloroformiato de tricloroetilo (0,159 ml, 1,15 milimoles), a 0°C, a una disolución de 6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona (0,408 g, 0,77 milimoles) en piridina (0,77 ml). La mezcla de reacción fue gradualmente calentada hasta la temperatura ambiental y fue agitada durante la noche. Una vez eliminada la piridina, la mezcla de productos fue recogida en diclorometano y agua. Después de la separación, la capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para

30

obtener el producto crudo. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice, con MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1:99:0,1) como eluyentes, para obtener el carbamato de tricloroetilo en forma de sólido blanco (0,451 g, 0,64 milimoles, 83 % de rendimiento).

CI-MS: m/z 705,8, 708,0 [M+1].

Se añadió polvo de zinc (87 mg) a una disolución del carbamato de tricloroetilo (34 mg, 0,048 milimoles) en ácido fórmico (0,96 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 15 minutos. Después de la adición de metanol, la mezcla fue filtrada a través de celita, seguida de una disolución saturada de carbonato potásico. El producto de filtración fue sometido a evaporación y fue sometido a extracción con cloroformo. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. Éste fue sometido a cromatografía en gel de sílice, con MeOH-CHCl<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>OH (2:98:0,1) como eluyentes, para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (25 mg, 100 % de rendimiento).

CI-MS: m/z 496,1 [M+1].

177

**REIVINDICACIONES**

1. El compuesto (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona, y sales y solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, y compuestos isotópicamente marcados que proceden del mismo.
2. El compuesto (+)-6-[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona.
3. Un método para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es eficaz a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal.
4. Un método para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en el que la cantidad del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y la cantidad del agente quimioterapéutico son conjuntamente eficaces a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal.
5. Una composición farmacéutica para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es eficaz a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Una composición farmacéutica para inhibir un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en la que la cantidad del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y la cantidad del agente quimio-

178 ~~178~~  
rapéutico son conjuntamente eficaces a la hora de inhibir el desarrollo celular anormal.

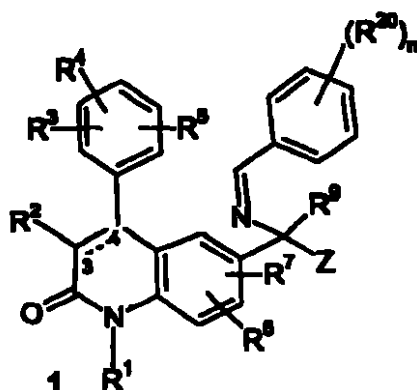
7. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre cáncer de pulmón, 5  
cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, 10  
cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de 15  
cuello del útero, carcinoma de vagina o carcinoma de vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de la glándula tiroidea, paratiroidea o suprarrenal), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocitarios, cáncer de vejiga, cáncer de 20  
riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales o carcinoma de la pelvis renal), malignidad pediátrica, neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del sistema nervioso central, tumores del eje espinal, gliomas del tronco del encéfalo o adenomas de hipófisis), esófago de Barret (síndrome premaligno), enfermedad cutánea 25  
neoplásica, soriasis, micosis fungoides, hipertrofia prostática benigna, virus del papiloma humano (HPV) y restenosis en un animal mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es eficaz a la hora de tratar dicha enfermedad, y un vehículo farmacéuticamente 30  
aceptable.

8. Una composición farmacéutica para tratar un desarrollo celular anormal en un animal mamífero, composición que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y una cantidad de una o más sustancias se-

179 <sup>c</sup> ①  
~~179~~

leccionadas entre inhibidores de MMP-2, inhibidores de MMP-9, inhibidores de la transducción de señales, agentes antiproliferativos y agentes capaces de bloquear CTLA4, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que las cantidades del compuesto y la sustancia o sustancias son conjuntamente eficaces a la hora de tratar el desarrollo celular anormal.

9. Un método para separar los enantiómeros (+) y (-) de un compuesto de fórmula 1 en una mezcla racémica



fórmula en la que

10 la línea discontinua indica un segundo enlace opcional que conecta C-3 y C-4 del anillo de quinolein-2-ona;

$R^1$  es seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_q-$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_qC(O)OR^{15}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_qOR^{12}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_q-CSO_2R^{15}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (arilo  $C_6-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$ (heterociclo de 4-10 miembros), en los que dichos grupos  $R^1$  cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los grupos  $R^1$  precedentes, salvo H pero  
 20 incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados anteriormente referidos, están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 grupos  $R^6$ ;

$R^2$  es halo, ciano,  $-C(O)OR^{15}$  o un grupo seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  
 25  $R^{12}$ ;

180

cada uno de  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ ,  
5  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{13}SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-CH=NOR^{12}$ ,  $-S(O)_jR^{12}$  en que j es un número entero de 0 a 2,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros),  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t-C\equiv CR^{16}$ ; y en los que los restos cicloalquilo, arilo y hetero-  
10 ciclo de los grupos precedentes están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y dichos grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes indepen-  
15 dientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^{13}SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-OR^{12}$ , alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (he-  
20 terociclo de 4-10 miembros);

Z es un grupo heterocíclico aromático de 4-10 miembros, sustituido con de 1 a 4 sustituyentes  $R^6$ ;

$R^9$  es  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (imidazolilo) o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (piridinilo) en los que dichos restos imidazolilo y piridinilo están sus-  
25 tituidos con 1 ó 2 sustituyentes  $R^6$ ;

cada  $R^{12}$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros); dichos grupos  $R^{12}$  cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos  
30 están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los sustituyentes  $R^{12}$  precedentes, salvo H pero incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados, están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes

independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitró, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ , hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$  y alcoxilo  $C_1-C_6$ ;

- 5 cada t es independientemente un número entero de 0 a 5, y cada q es independientemente un número entero de 1 a 5;

cada uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$  y, cuando  $R^{13}$  y  $R^{14}$  están como  $-(CR^{13}R^{14})_q$  o  $-(CR^{13}R^{14})_t$ , cada uno es independientemente definido para cada iteración

- 10 de q o t superior a 1;

$R^{15}$  es seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$  salvo porque  $R^{15}$  no es H;

$R^{16}$  es seleccionado entre la lista de sustituyentes proporcionada en la definición de  $R^{12}$  y  $-SiR^{17}R^{18}R^{19}$ ;

- 15 cada uno de  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  es independientemente seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$  salvo porque al menos uno de  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  no es H;

- 20  $R^{20}$  es H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , halo, nitró, trifluorometilo, trifluorometoxilo,  $-OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ , ciano,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-SR^{12}$ , o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), en el que dicho grupo  $R^{20}$  arílico está sustituido con de 1 a 4 grupos  $R^6$ ; y

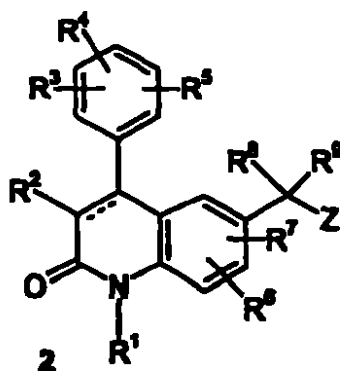
- 25 n es un número entero seleccionado de 1 a 3;

método que comprende aplicar una porción de, o toda, dicha mezcla racémica a un aparato para separación quiral bajo unas condiciones adecuadas para la separación de moléculas quirales,

- 30 y obtener de dicho aparato, después del sometimiento a dichas condiciones, los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 1 separados.

10. un método para sintetizar un enantiómero (+) o (-) de fórmula 2

182  
203



en la que:

la línea discontinua indica un segundo enlace opcional que conecta C-3 y C-4 del anillo de quinolein-2-ona;

R¹ es seleccionado entre H, alquilo C₁-C₁₀, -(CR¹³R¹⁴)<sub>q</sub>-  
 5 C(O)R¹², -(CR¹³R¹⁴)<sub>q</sub>C(O)OR¹⁵, -(CR¹³R¹⁴)<sub>q</sub>OR¹², -(CR¹³R¹⁴)<sub>q</sub>-  
 CSO₂R¹⁵, -(CR¹³R¹⁴)<sub>t</sub>(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR¹³R¹⁴)<sub>t</sub>(arilo  
 C₆-C₁₀) y -(CR¹³R¹⁴)<sub>t</sub>(heterociclo de 4-10 miembros), en los  
 que dichos grupos R¹ cicloalquílicos, arílicos y heterocíclic-  
 10 un grupo cíclico saturado C₅-C₈ o un grupo heterocíclico de  
 4-10 miembros; y los grupos R¹ precedentes, salvo H pero  
 incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados  
 anteriormente referidos, están opcionalmente sustituidos con  
 de 1 a 4 grupos R⁶;

15 R² es halo, ciano, -C(O)OR¹⁵ o un grupo seleccionado  
 entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  
 R¹²;

cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es independientemente  
 seleccionado entre H, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alqui-  
 20 nilo C₂-C₁₀, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluoro-  
 metoxilo, azido, -OR¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -NR¹³C(O)OR¹⁵,  
 -OC(O)R¹², -NR¹³SO₂R¹⁵, -SO₂NR¹²R¹³, -NR¹³C(O)R¹², -C(O)NR¹²R¹³,  
 -NR¹²R¹³, -CH=NOR¹², -S(O)<sub>j</sub>R¹² en que j es un número entero de  
 0 a 2, -(CR¹³R¹⁴)<sub>t</sub>(arilo C₆-C₁₀), -(CR¹³R¹⁴)<sub>t</sub>(heterociclo de  
 25 4-10 miembros), -(CR¹³R¹⁴)<sub>t</sub>(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -(CR¹³R¹⁴)<sub>t</sub>-

183 24

$C \equiv CR^{16}$ ; y en los que los restos cicloalquilo, arilo y heterociclo de los grupos precedentes están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y dichos grupos

5 alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^{13}SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ ,

10  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-OR^{12}$ , alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros);

Z es un grupo heterocíclico aromático de 4-10 miembros, sustituido con de 1 a 4 sustituyentes  $R^6$ ;

15  $R^8$  es  $-NH_2$ ,  $-NH$  (alquilo  $C_1-C_{10}$ ) o  $-N$  (alquilo  $C_1-C_{10}$ ) (alquilo  $C_1-C_{10}$ );

$R^9$  es  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (imidazolilo) o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (piridinilo) en los que dichos restos imidazolilo y piridinilo están sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes  $R^6$ ;

20 cada  $R^{12}$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros); dichos grupos  $R^{12}$  cicloalquilicos, arílicos y heterocíclicos están opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un

25 grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los sustituyentes  $R^{12}$  precedentes, salvo H pero incluyendo cualesquier anillos opcionalmente fusionados, están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro,

30 trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ , hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$  y alcoxilo  $C_1-C_6$ ;

cada t es independientemente un número entero de 0 a 5, y cada q es independientemente un número entero de 1 a 5;

184  
106

cada uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$  y, cuando  $R^{13}$  y  $R^{14}$  están como  $-(CR^{13}R^{14})_q$  o  $-(CR^{13}R^{14})_t$ , cada uno es independientemente definido para cada iteración de q o t superior a 1;

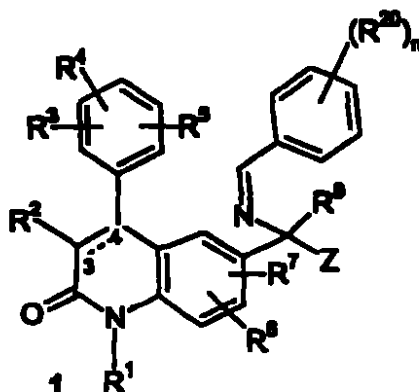
5  $R^{15}$  es seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$  salvo porque  $R^{15}$  no es H;

$R^{16}$  es seleccionado entre la lista de sustituyentes proporcionada en la definición de  $R^{12}$  y  $-\text{Si}R^{17}R^{18}R^{19}$ ; y

10 cada uno de  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  es independientemente seleccionado entre los sustituyentes proporcionados en la definición de  $R^{12}$  salvo porque al menos uno de  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  no es H;

método que comprende

15 a) obtener una mezcla racémica que comprende los enantiómeros (+) y (-) de un compuesto de fórmula 1

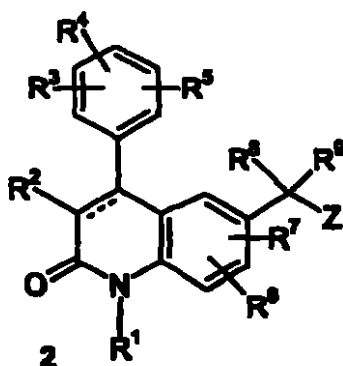


20 en la que  $R^{20}$  es H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo,  $-\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})R^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})R^{12}$ ,  $-\text{NR}^{12}R^{13}$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})R^{12}$ , ciano,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}R^{13}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{SR}^{12}$ , o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), estando sustituido dicho grupo  $R^{20}$  arílico con de 1 a 4 grupos  $R^6$ , n es un número entero seleccionado de 1 a 3, y en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son como se definieron anteriormente;

25 b) aplicar una porción de, o toda, la mezcla racémica procedente de la operación (a) a un aparato para separación

quiral bajo unas condiciones adecuadas para la separación de moléculas quirales y obtener de dicho aparato, después del sometimiento a dichas condiciones, los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 1 separados; y

- 5 c) convertir el resto bencilidina del enantiómero separado (+) o (-) de fórmula 1 procedente de la operación (b) en un resto amínico  $R^8$ , en el que  $R^8$  es como se definió anteriormente, obteniéndose de este modo un enantiómero separado (+) o (-) de un compuesto de fórmula 2.
- 10 11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la mezcla racémica de la operación (a) es obtenida al convertir los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 2 de una mezcla racémica



fórmula en la que

- 15 Z,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^9$  son los mismos que los seleccionados para Z,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^9$  en la reivindicación 9,

y en la que  $R^8$  es  $-NR^{12}R^{13}$ ,

- siendo  $R^{12}$  seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  
 20  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), y  
 $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros), estando dichos grupos  $R^{12}$  cicloalquílicos, arílicos y heterocíclicos opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros, y estando opcionalmente sustituidos dichos sustituyentes  $R^{12}$ , salvo H pero incluyendo cualesquier anillos opcio-
- 25

186

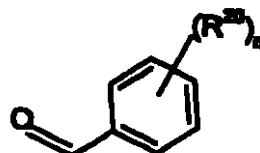
nalmente fusionados, con de 1 a 3 sustituyentes independien-  
temente seleccionados entre halo, ciano, nitro, trifluoro-  
metilo, trifluorometoxilo, azido,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  
 $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ , hidroxilo,  
5 alquilo  $C_1-C_6$  y alcoxilo  $C_1-C_6$ ;

siendo cada uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  independientemente H o al-  
quilo  $C_1-C_6$  y, cuando  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son  $-(CR^{13}R^{14})_q$  o  $-(CR^{13}R^{14})_t$ ,  
siendo cada uno independientemente definido para cada itera-  
ción de q o t superior a 1,

10 y siendo cada t independientemente un número entero de  
0 a 5, y siendo cada q independientemente un número entero de  
1 a 5,

en los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 1.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11,  
15 en el que la conversión de los enantiómeros (+) y (-) de  
fórmula 2 en los enantiómeros (+) y (-) de fórmula 1 compren-  
de hacer reaccionar la mezcla racémica que comprende los  
enantiómeros (+) y (-) de fórmula 2 con un benzaldehído de  
fórmula 3



3

20 en la que

$R^{20}$  es H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alqueno  $C_2-C_{10}$ , alquino  $C_2-C_{10}$ , halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo,  
 $-OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{12}$ , ciano,  
 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-SR^{12}$ , o  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ),  
25 estando sustituido dicho grupo  $R^{20}$  arílico con de 1 a 4 gru-  
pos  $R^6$ ;

n es un número entero seleccionado de 1 a 3;

cada  $R^{12}$  es independientemente seleccionado entre H,  
alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(CR^{13}R^{14})_t$ -

187  
~~100~~

(arilo  $C_6-C_{10}$ ) y  $-(CR^{13}R^{14})_t$  (heterociclo de 4-10 miembros);  
estando dichos grupos  $R^{12}$  cicloalquílicos, arílicos y hetero-  
cíclicos opcionalmente fusionados con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ ,  
un grupo cíclico saturado  $C_5-C_8$  o un grupo heterocíclico de  
5 4-10 miembros; y estando los sustituyentes  $R^{12}$  precedentes,  
salvo H pero incluyendo cualesquier anillos opcionalmente  
fusionados, opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes  
independientemente seleccionados entre halo, ciano,  
nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-C(O)R^{13}$ ,  
10  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  
hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$  y alcoxilo  $C_1-C_6$ ;

cada t es independientemente un número entero de 0 a 5  
y cada q es independientemente un número entero de 1 a 5; y

cada uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es independientemente H o alquilo  
15  $C_1-C_6$  y, cuando  $R^{13}$  y  $R^{14}$  están como  $-(CR^{13}-R^{14})_q$  o  $-(CR^{13}R^{14})_t$ ,  
cada uno es independientemente definido para cada iteración  
de q o t superior a 1.

1889  
~~1889~~

COMPUESTO ANTICANCEROSO Y MÉTODO DE SEPARACIÓN DE  
ENANTIÓMEROS ÚTIL PARA SINTETIZAR DICHO COMPUESTO

Resumen

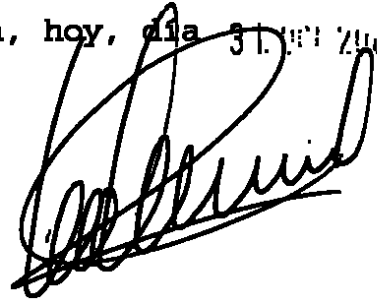
El presente invento se refiere al compuesto (+)-6-  
5 -[amino-(6-cloro-piridin-3-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-me-  
til]-4-(3-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-quinolein-2-ona,  
sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y  
profármacos del mismo, y al uso de dicho compuesto para inhi-  
bir un desarrollo celular anormal, incluyendo el cáncer, en  
10 animales mamíferos. El invento se refiere también a métodos  
útiles para sintetizar el susodicho compuesto.

189  
140

Yo, Jaime Casares Guillem, Traductor de ELZABURU, S.A.,  
Agentes de la Propiedad Industrial, calle de Miguel Angel 21,  
Madrid, declaro solemne y sinceramente que estoy bien familiari-  
zado con los idiomas español e inglés y que lo siguiente es una  
traducción fiel al idioma español de la Solicitud de Patente  
US60/177.718 (Ref. PC10794AJNM)

Y HAGO ESTA SOLEMNE DECLARACIÓN, consciente de que la misma  
es verdadera.

Firmado en Madrid, España, hoy, día 31.08.2000



---

Jaime Casares Guillem

Folio 193 → Extracto para  
publicación  
13-11-2002

105 folios  
191 y 192  
GH

## REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención 129 ☐
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas 3 ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

As  
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

2020  
Bogotá, D.C.

Doctor  
**CARLOS R. OLARTE**  
Apoderado sustituto

|                    |                       |                 |
|--------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>REFERENCIA:</b> | <b>Radicación No.</b> | <b>00-97877</b> |
|                    | <b>Trámite</b>        | <b>002</b>      |
|                    | <b>Evento</b>         | <b>001</b>      |
|                    | <b>Actuación</b>      | <b>430</b>      |
|                    | <b>Oficio No.</b>     | <b>0804</b>     |
|                    | <b>Folios</b>         | <b>001</b>      |

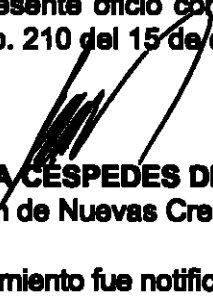
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

- Debe indicarse tanto el nombre como el domicilio del inventor (Art. 27-a, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

  
**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

**29 MAR. 2001**

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha \_\_\_\_\_.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador: 382 0840  
Fax: 382 2695  
E-mail: Info@slc.gov.co  
Bogotá, D.C., Colombia