



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 915**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07865924 .0**
96 Fecha de presentación : **20.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2111401**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.10.2009**

54 Título: **4-4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-ilcarbamoil)-amino]-3-fluorofenoxi-N-metilpiridin-2-carboxamida así como profármacos y sales de la misma para el tratamiento de cáncer.**

30 Prioridad: **20.12.2006 US 875830 P**
09.11.2007 US 986773 P

73 Titular/es: **Bayer HealthCare, L.L.C.**
555 White Plains Road
Tarrytown, New York 10591, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.05.2011

72 Inventor/es: **Smith, Roger y**
Nagarathnam, Dhanapalan

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.05.2011

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 357 915 T3

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

DESCRIPCIÓN

4- $\{4-[(\{3\text{-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1h-pirazol-5-il}\}$ carbamoil)-amino]-3-fluorofenoxi}-n-metilpiridin-2-carboxamida así como profármacos y sales de la misma para
5 el tratamiento de cáncer

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de hidroximetilfenilpirazolilurea, a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, y al uso de
10 estos compuestos o composiciones para tratar trastornos hiperproliferativos y/o angiogénicos, como un único agente o en combinación con otros ingredientes activos, por ejemplo terapias citotóxicas.

Antecedentes de la Invención

15 Para mantener el crecimiento tumoral progresivo más allá del tamaño de 1-2 mm³, se sabe que las células tumorales requieren un estroma funcional, una estructura soporte que consiste en fibroblastos, células del músculo liso, células endoteliales, proteínas de la matriz
20 extracelular, y factores solubles (Folkman, J., Semin Oncol, 2002, 29(6 Supl. 16), 15-8). Los tumores inducen la formación de tejidos estrómicos a través de la secreción de factores de crecimiento solubles tales como PDGF y el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), que a
25 su vez estimula la secreción de factores complementarios por células hospedantes, tales como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Estos factores estimulantes inducen la
30 formación de nuevos vasos sanguíneos, o angiogénesis, lo que porta oxígeno y nutrientes al tumor y le permite crecer y le proporciona una ruta para la metástasis. Se cree que algunas terapias dirigidas a inhibir la formación de

estromas inhibirán el crecimiento de tumores epiteliales de una amplia variedad de tipos histológicos (George, D. *Semin Oncol*, 2001, 28(5 Supl. 17), 27-33; Shaheen, R.M., et al., *Cancer Res*, 2001, 61(4), 1464-8; Shaheen, R.M., et al. *Cancer Res*, 1999, 59(21), 5412-6). Sin embargo, debido a la naturaleza compleja y a los múltiples factores de crecimiento implicados en el proceso de angiogénesis y progresión tumoral, un agente dirigido contra una única ruta puede tener una eficacia limitada. Es deseable proporcionar un tratamiento frente a un número de rutas de señalización claves utilizadas por tumores para inducir angiogénesis en el estroma del hospedante. Estos incluyen, por ejemplo, PDGF, un potente estimulante de la formación de estromas (Ostman, A. y C.H. Heldin, *Adv Cancer Res*, 2001, 80, 1-38), FGF, un quimioatrayente y mitógeno para fibroblastos y células endoteliales, y VEGF, un potente regulador de la vascularización. HGF (factor de crecimiento hepatocítico) representa un factor de crecimiento de señalización adicional de interés.

PDGF es un regulador clave de la formación estrómic, que es segregado por muchos tumores de manera paracrínica, y se cree que promueve el crecimiento de fibroblastos, células del músculo liso y endoteliales, promoviendo la formación de estromas y la angiogénesis. PDGF se identificó originalmente como el producto oncogénico v-sis del virus del sarcoma del simio (Heldin, C.H., et al., *J Cell Sci Supl.*, 1985, 3, 65-76). El factor de crecimiento está formado por dos cadenas peptídicas, denominadas como cadenas A o B, que comparten un 60% de homología en su secuencia de aminoácidos primaria. Las cadenas están reticuladas mediante disulfuro para formar la proteína madura de 30 kDa compuesta de homo- o heterodímeros AA, BB o AB. PDGF se encuentra en grandes cantidades en plaquetas,

y es expresado por células endoteliales y células del músculo liso vasculares. Además, la producción de PDGF está aumentada en condiciones de hipoxia, tales como las encontradas en el tejido tumoral pobremente vascularizado (Kourembanas, S., et al., *Kidney Int*, 1997, 51(2), 438-43). PDGF se une con afinidad elevada al receptor de PDGF, un receptor de tirosina cinasa transmembránico de 124 kDa de 1106 aminoácidos (Heldin, C.H., A. Ostman, y L. Ronnstrand, *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1378(1), 79-113). PDGFR se encuentra como cadenas homo- o heterodiméricas que tienen un 30% de homología global en su secuencia de aminoácidos y 64% de homología entre sus dominios de cinasa (Heldin, C.H., et al. *Embo J*, 1988, 7(5), 1387-93). PDGFR es un miembro de una familia de tirosina cinasas receptoras con dominios de cinasa separados que incluyen VEGFR2 (KDR), VEGFR3 (Flt4), c-Kit, y FLT3. El receptor de PDGF se expresa principalmente en fibroblastos, células del músculo liso, y pericitos, y en menor medida en neuronas, células mesangiales del riñón, células de Leydig, y células de Schwann del sistema nervioso central. Al unirse al receptor, PDGF induce la dimerización del receptor y sufre auto- y transfosforilación de restos de tirosina, lo que incrementa la actividad de cinasa de los receptores y promueve el reclutamiento de efectores aguas abajo a través de la activación de los dominios de unión proteicos SH2. Un número de moléculas de señalización forman complejos con PDGFR activado, incluyendo PI-3-cinasa, fosfolipasa C-gamma, src y GAP (proteína activadora de GTPasa para p21-ras) Soskic, V., et al. *Biochemistry*, 1999, 38(6), 1757-64). A través de la activación de PI-3-cinasa, PDGF activa la ruta de señalización Rho, induciendo movilidad y migración celular, y, a través de la activación de GAP, induce mitogénesis a través de la activación de p21-ras y

la ruta de señalización de MAPK.

En adultos, se cree que la función principal de PDGF es facilitar e incrementar la velocidad de sanación de heridas y mantener la homeostasis de los vasos sanguíneos (Baker, E.A. y D.J. Leaper, *Wound Repair Regen*, 2000, 8(5), 392-8; Yu, J., A. Moon, y H.R. Kim, *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 282(3), 697-700). Además de su papel en la curación de heridas, se sabe que PDGF ayuda a mantener la homeostasis vascular. Durante el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, PDGF recluta pericitos y células del músculo liso que son necesarias para la integridad estructural de los vasos. Se piensa que PDGF desempeña un papel similar durante la neovascularización tumoral. Como parte de su papel en la angiogénesis, PDGF controla la presión del fluido intersticial, regulando la permeabilidad de los vasos a través de su regulación de la interacción entre las células del tejido conjuntivo y la matriz extracelular. La inhibición de la actividad de PDGFR puede reducir la presión intersticial y facilitar el influjo de citotóxicos en tumores, mejorando la eficacia antitumoral de estos agentes (Pietras, K., et al. *Cancer Res*, 2002, 62(19), 5476-84; Pietras, K., et al. *Cancer Res*, 2001, 61(7), 2929-34).

PDGF puede promover el crecimiento tumoral directamente a través de la estimulación paracrina o autocrina de receptores PDGFR en células estromáticas o células tumorales, o a través de la amplificación del receptor o activación del receptor mediante recombinación. PDGF sobreexpresado puede transformar melanocitos y queratinocitos humanos (Forsberg, K., et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(2), 393-7; Skobe, M. y N.E. Fusenig, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(3), 1050-5), dos tipos celulares que no expresan receptores de PDGF,

presumiblemente mediante el efecto directo de PDGF sobre la formación de estromas y la inducción de angiogénesis. Esta estimulación paracrina de estroma tumoral también se observa en carcinomas del colon, pulmón, mama, y próstata (Bhardwaj, B., et al. *Clin Cancer Res*, 1996, 2(4), 773-82; Nakanishi, K., et al. *Mod Pathol*, 1997, 10(4), 341-7; Sundberg, C., et al. *Am J Pathol*, 1997, 151(2), 479-92; Lindmark, G., et al. *Lab Invest*, 1993, 69(6), 682-9; Vignaud, J.M., et al, *Cancer Res*, 1994, 54(20), 5455-63) cuando los tumores expresan PDGF, pero no el receptor. La estimulación autocrina del crecimiento de células tumorales, en el que una gran fracción de tumores analizados expresa tanto el PDGF ligando como el receptor, se ha dado a conocer en glioblastomas (Fleming, T.P., et al. *Cancer Res*, 1992, 52(16), 4550-3), sarcomas del tejido blando (Wang, J., M.D. Coltrera, y A.M. Gown, *Cancer Res*, 1994, 54(2), 560-4) y cánceres del ovario (Henriksen, R., et al. *Cancer Res*, 1993, 53(19), 4550-4), próstata (Fudge, K., C.Y. Wang, y M.E. Stearns, *Mod Pathol*, 1994, 7(5), 549-54), páncreas (Funa, K., et al. *Cancer Res*, 1990, 50(3), 748-53) y pulmón (Antoniades, H.N., et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(9), 3942-6). La activación de receptor independiente del ligando se encuentra en menor medida, pero se ha dado a conocer en leucemia mielomonocítica crónica (CMML), en la que el suceso de translocación cromosómica forma una proteína de fusión entre el factor de transcripción similar a Ets TEL y el receptor de PDGF. Además, se han encontrado mutaciones activantes en PDGFR en tumores del estroma gastrointestinal, en los que la activación de c-Kit no está implicada (Heinrich, M.C., et al., *Science*, 2003, 9, 9).

Algunos inhibidores de PDGFR interferirán con el desarrollo estrómico del tumor, y se cree que inhiben el

crecimiento tumoral y la metástasis.

Otro regulador importante de la angiogénesis y vasculogénesis, tanto en el desarrollo embrionario como en algunas enfermedades dependientes de la angiogénesis, es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF; también denominado factor de permeabilidad vascular, VPF). VEGF representa una familia de isoformas de mitógenos que existen en formas homodímeras debido al corte y empalme alternativo de ARN. Se afirma que las isoformas de VEGF son muy específicas para células endoteliales vasculares (para repastos, véanse: Ferrara et al. *Endocr. Rev.* 1992, 13, 18; Neufield et al. *FASEB J.* 1999, 13, 9).

Se afirma que la expresión de VEGF es inducida por hipoxia (Shweiki et al. *Nature* 1992, 359, 843), así como por una variedad de citocinas y factores de crecimiento, tales como interleucina-1, interleucina-6, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento transformante. Hasta la fecha, se ha dado a conocer que VEGF y los miembros de la familia de VEGF se unen a una o más de tres tirosina cinasas receptoras transmembránicas (Mustonen et al. *J. Cell Biol.*, 1995, 129, 895), el receptor-1 de VEGF (también conocido como flt-1 (tirosina cinasa 1 similar a fms)), el VEGFR-2 (también conocido como receptor que contiene el dominio de inserto de cinasa (KDR); el análogo murino de KDR es conocido como cinasa 1 de hígado fetal (flk-1)), y el VEGFR-3 (también conocido como flt-4). Se ha demostrado que KDR y flt-1 tienen diferentes propiedades de transducción de señales (Waltenberger et al. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 26988); Park et al. *Oncogene* 1995, 10, 135). De este modo, KDR sufre una potente fosforilación de tirosina dependiente del ligando en células intactas, mientras que flt-1 presenta una respuesta débil. De este modo, se cree que la unión a KDR

es un requisito crítico para la inducción del espectro completo de respuestas biológicas mediadas por VEGF.

In vivo, VEGF desempeña un papel central en la vasculogénesis, e induce angiogénesis y permeabilización de los vasos sanguíneos. La expresión desregulada de VEGF contribuye al desarrollo de un número de enfermedades que se caracterizan por angiogénesis anormal y/o procesos de hiperpermeabilidad. Se cree que la regulación de la cascada de transducción de señales mediada por VEGF por algunos agentes puede proporcionar un modo útil para controlar la angiogénesis anormal y/o procesos de hiperpermeabilidad.

Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF, VEGF-C, VEGF-D) y sus receptores (VEGFR2, VEGFR3) no son sólo reguladores claves de la angiogénesis tumoral, sino también de la linfangiogénesis. VEGF, VEGF-C y VEGF-D se expresan en la mayoría de los tumores, principalmente durante períodos de crecimiento tumoral, y a menudo a niveles sustancialmente incrementados. La expresión de VEGF es estimulada por hipoxia, citocinas, oncogenes tales como ras, o mediante inactivación de genes supresores de tumores (McMahon, G. *Oncologist* 2000, 5(Supl. 1), 3-10; McDonald, N.Q.; Hendrickson, W.A. *Cell* 1993, 73, 421-424).

Las actividades biológicas de los VEGF están mediadas a través de la unión a sus receptores. Se cree que VEGFR3 (también denominado Flt-4) se expresa predominantemente en endotelio linfático en tejidos adultos normales, y que la función de VEGFR3 es necesaria para la formación de nuevos vasos linfáticos, pero no para el mantenimiento de los linfáticos preexistentes. VEGFR3 también está aumentado en el endotelio de vasos sanguíneos en tumores. Recientemente, VEGF-C y VEGF-D, ligandos para VEGFR3, se han identificado como reguladores de la linfangiogénesis en mamíferos. La linfangiogénesis inducida por factores linfangiogénicos

asociados a tumores podría promover el crecimiento de nuevos vasos en el tumor, proporcionando a las células tumorales acceso a la circulación sistémica. Las células que invaden el sistema linfático podrían encontrar su camino en el torrente sanguíneo vía el conducto torácico. Estudios de expresión tumoral han permitido una comparación directa de la expresión de VEGF-C, VEGF-D y BEGFR3 con factores clinicopatológicos que se relacionan directamente con la capacidad de los tumores primarios para extenderse (por ejemplo, implicación de los ganglios linfáticos, invasión linfática, metástasis secundarias, y supervivencia libre de la enfermedad). En muchos casos, estos estudios demuestran una correlación estadística entre la expresión de factores linfangiogénicos y la capacidad de un tumor sólido primario para metastatizarse (Skobe, M. et al. Nature Med. 2001, 7(2), 192-198; Stacker, S.A. et al. Nature Med. 2001, 7(2), 186-191; Makinen, T. et al. Nature Med. 2001, 7(2), 199-205; Mandriota, S.J. et al. EMBO J. 2001, 20(4), 672-82; Karpanen, T. et al. Cancer Res. 2001, 61(5), 1786-90; Kubo, H. et al. Blood 2000, 96(2), 546-53).

La hipoxia parece ser un estímulo importante para la producción de VEGF en células cancerígenas. Es necesaria la activación de p38 MAP cinasa para la inducción de VEGF mediante células tumorales en respuesta a hipoxia (Blaschke, F. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002, 296, 890-896; Shemirani, B. et al. Oral Oncology 2002, 38, 251-257). Además de su implicación en la angiogénesis a través de la regulación de la secreción de VEGF, p38 MAP cinasa promueve la invasión de células cancerígenas, y la migración de diferentes tipos de tumores a través de la regulación de la actividad de colagenasa y la expresión del activador de plasminógeno de tipo urocinasa (Laferriere, J. et al. J. Biol. Chem. 2001, 276, 33762-33772; Westermarck,

J. et al. *Cancer Res.* 2000, 60, 7156-7162; Huang, S. et al. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 12266-12272; Simon, C. et al. *Exp. Cell Res.* 2001, 271, 344-355).

La tirosina cinasa receptora TrkA es otra diana de
5 interés para la preparación de medicamentos dirigidos al
tratamiento y prevención de cáncer. TrkA es el receptor de
afinidad elevada del factor de crecimiento nervioso (NGF).
Se cree que la expresión de TrkA y NGF está implicada en la
proliferación y metástasis de tumores tales como
10 pancreático, de próstata y también de mama, así como en la
angiogénesis. La expresión de TrkA se da a conocer en
tumores pancreáticos, de mama, ováricos, y de próstata.
Estudios recientes demuestran que las células tumorales de
próstata y pancreáticas humanas pueden segregar NGF, que,
15 junto con su receptor, TrkA, crea un bucle autocrino que
promueve el crecimiento y supervivencia de estas células
tumorales (Ruggeri, B. A. et al, *Curr. Med. Chem.* 1999,
6:845-857; Weeraratna, A.T. et al., *The Prostate* 2000,
45:140-148). Se ha postulado que la inhibición de la ruta
20 de señalización de NGF-TrkA por inhibidores de TrkA de tipo
pequeñas moléculas (Miknyoczki, S.J. et al., *Clin. Cancer
Res.* 1999, 5: 2205-2212; George, D.J. et al., *Cancer Res.*
1999, 59: 2395-2401; Weeraratna, A.T. et al, *Clin. Cancer
Res.* 2001, 7: 2237-2245) y por anticuerpos anti-NGF
25 (Miknyoczki, S.J. et al., *Clin. Cancer Res.* 2002, 8:1924-
1931) inhibe no sólo el crecimiento sino también la
metástasis de tumores neuroendocrinos en modelos de
xenoinjertos. Además, se ha demostrado que NGF induce la
proliferación de células endoteliales (Cantarella, G. et
30 al., *FASEB J.* 2002, 16:1307). Estas células, que forman
nuevas redes vasculares para alimentar al tumor en
crecimiento, también expresan receptores de tirosina
cinasas VEGFR2. La activación de estos receptores por sus

ligandos conduce a la proliferación y migración de células endoteliales, y a la formación y estabilización de vasos (Albo, D. et al., *Curr. Pharm. Des.* 2004, 10:27-37; Thurston, G., *Cell Tissue Res.* 2003, 31:61-68).

5 El protooncogén c-Met, un miembro de la familia de tirosina cinasas receptoras, codifica un complejo heterodímero que consiste en una cadena β de 140 kDa que abarca a toda la membrana, y una cadena α extracelular de 50 kDa. Este complejo heterodímero actúa como un receptor
10 de alta afinidad para el factor de crecimiento hepatocítico (HGF) o factor de dispersión (SF). La señalización de c-Met/HGF es necesaria para el desarrollo mamífero normal, y se ha demostrado que es particularmente importante en el crecimiento celular, migración, diferenciación
15 morfo genética, y organización de estructuras tubulares tridimensionales (por ejemplo, células tubulares renales, formación de glándulas, etc.). c-Met y HGF están ampliamente expresados en una variedad de tejidos, y su expresión está confinada normalmente a células de origen
20 epitelial y mesenquimal, respectivamente. Ahora hay varias líneas de pruebas irrefutables de que la señalización de HGF/c-Met tiene un papel importante en el desarrollo y progresión maligna de tumores de diversos tipos histológicos. Las estirpes celulares que sobreexpresan
25 ectópicamente c-Met o HGF se convierten en tumorígenas y metastásicas en ratones atímicos, mientras que la reducción de c-Met disminuye su potencial tumorígeno. Los bucles autocrinos dependientes de HGF se encuentran asociados con osteosarcomas, rabdomiosarcomas y carcinomas de mama
30 (Trusolino y Comoglio, *Nat Rev Cancer*, 2002, 2, 289-300). Los ratones transgénicos que sobreexpresan c-Met o HGF desarrollan tumores metastásicos (Wang, R. et al., *J. Cell Biol.* 2001, 153, 1023-1034; Takayama et al., *Proc. Natl.*

Acad. Sci. U. S. A. 1997, 94, 701-706). La sobreexpresión de la expresión de c-Met se ha encontrado en muchos tipos de tumores sólidos, y está correlacionada con un mal pronóstico (Birchmeier, et al. Mol. Cell Biol., 2003, 4, 915-925; Christensen, J. y Salgia, R., Can Lett., 2005, 225, 1-26). La prueba inequívoca que relaciona c-Met y el cáncer humano proviene de la identificación de mutaciones activantes de línea germinal en pacientes que sufren carcinomas renales papilares hereditarios (Dharmawardana, et al., Curr. Mol. Med., 2004, 4, 855-868). Finalmente, la amplificación del gen c-Met se observó en muchos tumores gástricos (Ponzetto, C. et al., Oncogene, 1991, 6, 553-9).

Debido a la fuerte relación entre la ruta de señalización de c-Met/HGF y la tumorigénesis y progresión tumoral, diversos grupos han buscado varios enfoques terapéuticos. Se están investigando anticuerpos neutralizadores de HGF/SF (Cao et al., Proc Natl Acad Sci USA 2001, 98, 7443-8), oligonucleótidos antisentido de c-Met (Kitamura et al., Br J Cancer 2000, 83: 668-73), formas dominante-negativas de la proteína Met (Firon et al., Oncogene 2000, 19, 2386-97; Furge et al., Proc Natl Acad Sci USA 2001, 98, 10722-7), ribozimas que seleccionan como diana al ARNm de Met (Abounader et al., J Natl Cancer Inst, 1999, 91, 1548-56; Abounader et al., FASEB J 2002, 16, 108-10), e inhibidores de c-Met cinasas de tipo pequeñas moléculas (Christensen et al., Cancer Res 2003, 63, 7345-55) como posibles estrategias para bloquear la activación de c-Met y suprimir el crecimiento, invasión y metástasis tumorales. Por lo tanto, la identificación de un potente inhibidor de la actividad de c-Met cinasa tiene el gran potencial de inhibir el crecimiento tumoral de diversos tipos de cáncer.

La leucemia mielógena crónica (CML) está provocada

por la proteína oncogénica Bcr-Abl (Groffen, J. et al., *J Cell Physiol Supl.*, 1984, 3, 179-191, Sattler, M. y Griffin, J. D., *Semin Hematol*, 2003, 40, 4-10). El cromosoma Philadelphia, que es el sello de CML, se forma en
5 pacientes con CML debido a la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 (Rowley, J. D., *Nature*, 1973, 243, 290-293), y esta translocación da como resultado la formación de la proteína de fusión Bcr-Abl (Groffen, J. y Heisterkamp, N., *Baillieres Clin Haematol*, 1987, 1, 983-
10 999). La proteína Abl es una tirosina cinasa no receptora cuya actividad está fuertemente regulada en células normales. Sin embargo, la proteína de fusión Bcr-Abl se activa constitutivamente debido a la presencia de la proteína Bcr en el término N. La proteína constitutivamente
15 activa se transforma en la etapa de blastocito mieloide, dando lugar así a CML (Kelliher, M. A., et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87, 6649-6653). Dependiendo de los puntos de ruptura exactos en los cromosomas implicados en la translocación, el tamaño de la proteína de fusión varía
20 desde 185 hasta 230 kDa, aunque la proteína de 210 kDa es la más común en CML.

El desarrollo de Imatinib (Gleevec®, STI571) como inhibidor de la proteína Bcr-Abl para tratar pacientes con CML ha promovido el campo de la terapia dirigida en
25 oncología (Capdeville, R., et al., *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1, 493-502). Se encontró que los pacientes con CML de fase temprana respondían en un grado mayor de 90% tanto a nivel hematológico como citogenético (Deininger, M. et al., *Blood*, 2005, 105, 2640-2653, Talpaz, M. et al., *Blood*,
30 2002, 99, 1928-1937). Sin embargo, la mayoría de los pacientes desarrollan resistencia a Imatinib tras el tratamiento prolongado (Gorre, M. E. y Sawyers, C. L., *Curr Opin Hematol*, 2002, 9, 303-307). Hasta la fecha, se han

observado en pacientes más de 30 mutaciones de Bcr-Abl resistentes a Imatinib, y la mayoría de estas mutaciones están confinadas en un subdominio dentro de la región de cinasa de la proteína de fusión. De forma importante, tres
5 mutaciones, a saber, T315I, E255K y M351T, representan más del 50% de la resistencia a Imatinib (Deininger, M., Buchdunger, E. y Druker, B. J., Blood, 2005, 105, 2640-2653).

Recientemente, se ha realizado un gran esfuerzo para
10 vencer la resistencia a Imatinib en pacientes con CML. Por ejemplo, se ha dado a conocer que BMS-354825 (dasatinib) es un inhibidor de Bcr-Abl y también de cinasas de la familia Src. Entre las 15 mutaciones de Bcr-Abl resistentes a Imatinib ensayadas en ensayos a base de células, se informó
15 que BMS-354825 inhibe todas las formas mutantes de la proteína, excepto T315I (Shah, N. P., et al., Science, 2004, 305, 399-401). Se ha dado a conocer que el compuesto AMN-107 (nilotinib) inhibe la actividad de cinasa de Bcr-Abl con una potencia 20 veces mayor que Imatinib. Se
20 informó que AMN-107 inhibe la mayoría de las mutaciones de Bcr-Abl resistentes a Imatinib, excepto para T315I. AMN-107 también muestra una inhibición en cierto modo débil en un ensayo bioquímico frente al mutante E255K (Weisberg, E., et al., Cancer Cell, 2005, 7, 129-141). Por lo tanto, existe
25 una importante necesidad médica insatisfecha de nuevos compuestos terapéuticos para tratar CML y CML resistente a Imatinib.

Se ha descrito que ciertas diarilureas tienen actividad como inhibidores de serina-treonina cinasas y/o
30 como inhibidores de tirosina cinasas. Se ha demostrado la utilidad de estas diarilureas como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cáncer, trastornos angiogénicos, y trastornos inflamatorios. Véase

Redman et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 9-12;
Smith et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 2775-2778;
Dumas et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 2047-2050;
Dumas et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 2051-2054;
5 Ranges et al., *Book of Abstracts*, 220^a ACS National
Meeting, 2000, Washington, DC, USA, MEDI 149; Dumas et al.,
Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1559-1562; Lowinger et
al., *Clin. Cancer Res.* 2000, 6 (supl.), 335; Lyons et al.,
Endocr.-Relat. Cancer 2001, 8, 219-225; Riedl et al., *Book*
10 *of Abstracts*, 92^a AACR Meeting, 2001, New Orleans, LA, USA,
abstract 4956; Khire et al., *Book of Abstracts*, 93^a AACR
Meeting, 2002, San Francisco, CA, USA, abstract 4211;
Lowinger et al., *Curr. Pharm. Design* 2002, 8, 99-110; Regan
et al., *J. Med. Chem.* 2002, 45, 2994-3008; Pargellis et
15 al., *Nature Struct. Biol.* 2002, 9(4), 268-272; Carter et
al., *Book of Abstracts*, 92^a AACR Meeting, 2001, New
Orleans, LA, USA, abstract 4954; Vincent et al., *Book of*
Abstracts, 38^a ASCO Meeting, 2002, Orlando, FL, USA,
abstract 1900; Hilger et al., *Book of Abstracts*, 38^a ASCO
20 Meeting, 2002, Orlando, FL, USA, abstract 1916; Moore et
al., *Book of Abstracts*, 38^a ASCO Meeting, 2002, Orlando,
FL, USA, abstract 1816; Strumberg et al., *Book of*
Abstracts, 38^a ASCO Meeting, 2002, Orlando, FL, USA,
abstract 121; Madwed, *Book of Abstracts*, *Protein Kinases:*
25 *Novel Target Identification and Validation for Therapeutic*
Development, San Diego, CA, USA, 2002; Roberts et al., *Book*
of Abstracts, 38^a ASCO Meeting, 2002, Orlando, FL, USA,
abstract 473; Tolcher et al., *Book of Abstracts*, 38^a ASCO
Meeting, 2002, Orlando, FL, USA, abstract 334; y Karp et
30 al., *Book of Abstracts*, 38^a AACR Meeting, San Francisco,
CA, USA, abstract 2753.

Ciertos derivados de urea, incluyendo ciertas pirazolil fenil ureas, se han identificado como inhibidores

eficaces de proteína cinasas, tales como raf cinasa y p38 cinasa, y estos compuestos se describen en Dumas, J. et al., "Inhibition of p38 Kinase Activity using Aryl-and Heteroaryl- Substituted Heterocyclic Ureas", Sol. Int. PCT WO 99 32110, y en Dumas, J. et al., "Inhibition of Raf Kinase using Aryl- and Heteroaryl Substituted Heterocyclic Ureas", Sol. Int. PCT WO 99 32455. Un compuesto de pirazolil fenil urea de interés en el documento WO 99 32110 es el Ejemplo 37, a saber, 1-[5-terc-butyl-2-(4-fluorofenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4(piridin-4-iloxi)-fenil]-urea. También, en Regan, J.R. et al., "Aromatic Heterocyclic Compounds as Anti-Inflammatory Agents", Sol. Int. PCT WO 99 23091, se describen compuestos pirazólicos relacionados de interés. Más recientemente, se descubrió que ciertas pirazolil fenil ureas que tienen "grupos de cola" funcionalizados como sustituyentes en el grupo pirazol-N-fenílico son eficaces como inhibidores de proteína cinasas, con actividades frente a VEGFR2, PDGFR, y Trk-A, por ejemplo; estos compuestos se describen en Lee, W. et al., "Substituted Pyrazolyl Urea Derivatives Useful in the Treatment of Cancer", Sol. Int. PCT, WO 2005 110994. Recientemente se descubrieron otros compuestos de pirazolil fenil urea de interés que son inhibidores eficaces de, por ejemplo, VEGFR2, c-Met, Bcr-Abl, y diversas mutaciones de Bcr-Abl, y estos compuestos se describen en Smith, R. et al., "Urea Compounds Useful in the Treatment of Cancer", Sol. Int. PCT US/0645976, presentada el 12/1/2006, titulada "compuestos de urea útiles en el tratamiento de cáncer". Los compuestos de interés en esta misma solicitud de patente de Smith, R. et al. incorporan un fragmento de metilamida del ácido 4-(4-amino-fenoxi)-piridin-2-carboxílico, o un fragmento metilamídico del ácido 4-(4-amino-3-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico, o un

fragmento de amida del ácido 4-(4-amino-3-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico. También, en Hoelzemann, G. et al., "Pyrazole Derivatives", Sol. Int. PCT WO 2006/105844, se describen compuestos pirazólicos relacionados de interés.

5 El compuesto y composiciones de la actual invención son de particular interés, puesto que presentan potentes actividades frente a, por ejemplo, VEGFR2, Bcr-Abl de tipo salvaje, y diversas modificaciones de Bcr-Abl, así como propiedades fisicoquímicas deseables tales como solubilidad
10 en medios acuosos y orgánicos, y perfiles farmacocinéticos y farmacológicos in vivo deseables.

A pesar de los avances en la técnica, todavía existe la necesidad de tratamiento contra el cáncer y compuestos contra el cáncer.

15 El documento WO 2005/110994 A2 se refiere a derivados de pirazolil urea sustituidos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y al uso de estos compuestos para tratar trastornos hiperproliferativos y angiogénicos. Como ejemplos específicos de tales compuestos
20 pirazólicos, se describen N-{3-terc-butil-1-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}-N'-{2-fluoro-4-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]fenil}urea y N-{3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}-N'-{2-fluoro-4-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]fenil}urea.

25 El documento WO 2007/064872 A2 describe compuestos de pirazourea, composiciones farmacéuticas que los comprenden, y el uso de estos compuestos para tratar trastornos hiperproliferativos y angiogénicos. Como ejemplos específicos de tales compuestos, se describen 3-{3-terc-
30 butil-5-[[[2-fluoro-4-({2-[(metilamino)carbonil]piridin-4-il}oxi)fenil]amino}carbonil]amino]-1H-pirazol-1-il}benzoato de metilo y 4-{3-terc-butil-5-[[[2-fluoro-4-({2-[(metilamino)-carbonil]piridin-4-

il}oxi)fenil]amino}carbonil)amino]-1H-pirazol-1-il}benzoato de etilo.

La utilidad de los compuestos de la presente invención se puede ilustrar, por ejemplo, mediante su actividad en el ensayo de proliferación de células tumorales *in vitro* descrito más abajo. La relación entre la actividad en ensayos de proliferación de células tumorales *in vitro* y la actividad antitumoral en el marco clínico ha sido demostrada perfectamente en la técnica. Por ejemplo, la utilidad terapéutica de taxol (Silvestrini et al. Stem Cells 1993, 11(6), 528-35), taxotere (Bissery et al. Anti Cancer Drugs 1995, 6(3), 339), y los inhibidores de topoisomerasas (Edelman et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 1996, 37(5), 385-93) se demostró con el uso de ensayos de proliferación tumoral *in vitro*.

Los compuestos y composiciones descritos aquí, incluyendo sus sales y ésteres, presentan actividad antiproliferativa, y de este modo son útiles para prevenir o tratar los trastornos asociados con la hiperproliferación.

Descripción de la Invención

Se ha descubierto que los nuevos compuestos de hidroxil fenil pirazolil urea son potentes inhibidores de VEGFR cinasa, Bcr-Abl de tipo salvaje, y diversas mutaciones de Bcr-Abl, incluyendo T315I, que son todas dianas moleculares de interés para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer.

La presente invención se refiere a:

(i) del nuevo compuesto: (4-{4-[(3-terc-butyl-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida) y sus sales, solvatos, hidratos, profármacos, polimorfos y metabolitos, incluyendo formas diastereoisómeras de sus

sales y profármacos, tanto como un estereoisómero aislado como formas dentro de una mezcla de estereoisómeros;

(ii) composiciones farmacéuticas del nuevo compuesto:

5 (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida) o una sal, solvato, hidrato, profármaco, polimorfo, o metabolito del mismo (incluyendo formas diastereoisómeras de sus sales y
10 profármacos), y

(iii) el uso de (i) o (ii) para tratar trastornos hiperproliferativos y angiogénicos, como agentes individuales o en combinación con terapias citotóxicas.

El compuesto (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-
15 fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida), y las sales, hidratos, solvatos, profármacos, polimorfos y metabolitos del mismo (incluyendo las formas diastereoisómeras de sales y profármacos) se denominan colectivamente como los
20 "compuestos de la invención".

Los metabolitos del compuesto (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-
25 fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida) y otros compuestos de esta invención son derivados oxidados de los mismos en los que uno o más de los nitrógenos están sustituidos con un grupo hidroxilo. Los metabolitos también son análogos del compuesto: (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-
30 fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida) y otros compuestos de esta invención de los que el grupo metilamida se desmetila mediante degradación metabólica. Los metabolitos son además derivados oxidados del compuesto: (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-

5-*il*}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida) y otros compuestos de esta invención en los que el átomo de nitrógeno del grupo piridina puede estar en forma de óxido (o tiene un sustituyente hidroxilo) e incluyen
 5 aquellas estructuras denominadas en la técnica como 1-oxo-piridina y 1-hidroxipiridina.

Cuando se usa aquí la forma plural de la palabra compuestos, sales, y similares, esto quiere decir también un compuesto, sal, o similar, individual.

10 También está dentro del alcance de esta invención el uso de sales farmacéuticamente aceptables de (4-{4-[(3-*terc*-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-*il*}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida) y otros compuestos de esta invención. La
 15 expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido inorgánico u orgánico relativamente no tóxica. Por ejemplo, véase S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Las sales representativas del compuesto: (4-{4-[(3-*terc*-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-*il*}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida) y otros compuestos de esta invención incluyen las sales no tóxicas convencionales, por ejemplo de ácidos inorgánicos u orgánicos, por medios bien conocidos en la
 25 técnica. Por ejemplo, tales sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canfosulfonato, cinamato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato,
 30 etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, itaconato, lactato, maleato, mandelato, metanosulfonato, 2-

naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato, y undecanoato.

5 Para los fines de esta invención, los solvatos son aquellas formas de los compuestos de esta invención en las que moléculas de disolvente forman un complejo en el estado sólido, e incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etanol y metanol. Los hidratos son una forma específica de
10 solvatos en los que el disolvente es agua.

 El compuesto: (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida) y otros compuestos de esta invención se pueden modificar
15 adicionalmente con grupos funcionales lábiles que se escinden tras la administración *in vivo* para proporcionar el agente activo parental y el grupo (funcional) derivatizador farmacológicamente inactivo. Estos derivados, denominados habitualmente como profármacos, se pueden usar,
20 por ejemplo, para alterar las propiedades fisicoquímicas del agente activo, para dirigir el agente activo a un tejido específico, para alterar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del agente activo, y para reducir efectos secundarios indeseables.

25 Los profármacos del compuesto: (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida) y otros compuestos de la actual invención incluyen, por ejemplo, ésteres bien tolerados y farmacéuticamente aceptables que
30 se pueden preparar mediante acilación del grupo hidroxilo. Los ejemplos de tales profármacos de tipo éster incluyen los ésteres preparados a partir del ácido acético, propiónico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico,

succínico y metoxiacético. Los ejemplos adicionales de profármacos de tipo éster incluyen los ésteres preparados a partir de aminoácidos tales como D-alanina, L-alanina, D-valina, L-valina, beta-alanina, y similares. Otros ejemplos
5 de profármacos de tipo éster incluyen los ésteres de fosfato, que se pueden preparar vía los ésteres de bis(terc-butil)fosfato.

Los métodos para sintetizar profármacos se describen en las siguientes publicaciones sobre la materia: Higuchi,
10 T.; Stella, V. eds. Prodrugs As Novel Drug Delivery Systems. ACS Symposium Series. American Chemical Society: Washington, DC (1975); Roche, E. B. Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs. American Pharmaceutical Association: Washington, DC (1977);
15 Sinkula, A. A.; Yalkowsky, S. H. J Pharm Sci. 1975, 64, 181-210; Stella, V. J.; Charman, W. N. Naringrekar, V. H. Drugs 1985, 29, 455-473; Bundgaard, H., ed. Design of Prodrugs. Elsevier: New York (1985); Stella, V. J.; Himmelstein, K. J. J. Med. Chem. 1980, 23, 1275-1282; Han,
20 H-K; Amidon, G. L. AAPS Pharmsci 2000, 2, 1-11; Denny, W. A. Eur. J. Med. Chem. 2001, 36, 577-595; Wermuth, C. G. en Wermuth, C. G. ed. The Practice of Medicinal Chemistry Academic Press: San Diego (1996), 697-715; Balant, L. P.; Doelker, E. en Wolff, M. E. ed. Burgers Medicinal Chemistry
25 And Drug Discovery John Wiley & Sons: New York (1997), 949-982.

Las sales o profármacos de los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en
30 la configuración (R) o (S), o en la configuración (R,S). Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en forma cis o trans. Se pretende que todas las citadas configuraciones (incluyendo enantiómeros y

diastereómeros) estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Los isómeros preferidos son aquellos con la configuración que produzca la actividad biológica más deseable. También están incluidos dentro del alcance de la presente invención los isómeros separados, puros o parcialmente purificados, o mezclas racémicas de los compuestos de esta invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isómeras se pueden lograr mediante técnicas estándar conocidas en la técnica.

En el Ejemplo 1 se describe un procedimiento particular para preparar el compuesto: (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida). En los Ejemplos 2 a 7 se describe la preparación de formas salinas.

La (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida) del Ejemplo 1 se puede preparar por métodos alternativos. Las preparaciones específicas de diarilureas, incluyendo pirazolilureas, ya están descritas en la bibliografía de patentes, y se pueden adaptar a los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, Miller S. et al, "Inhibition of p38 Kinase using Symmetrical and Unsymmetrical Diphenyl Ureas" *Sol. Int. PCT* WO 99 32463; Miller, S et al. "Inhibition of raf Kinase using Symmetrical and Unsymmetrical Substituted Diphenyl Ureas" *Sol. Int. PCT* WO 99 32436; Dumas, J. et al., "Inhibition of p38 Kinase Activity using Substituted Heterocyclic Ureas" *Sol. Int. PCT* WO 99 32111; Dumas, J. et al., "Method for the Treatment of Neoplasm by Inhibition of raf Kinase using N-Heteroaryl-N'-(hetero)arylureas" *Sol. Int. PCT* WO 99 32106; Dumas, J. et al., "Inhibition of p38 Kinase Activity

using Aryl-and Heteroaryl- Substituted Heterocyclic Ureas" *Sol. Int. PCT* WO 99 32110; Dumas, J., et al., "Inhibition of raf Kinase using Aryl- and Heteroaryl- Substituted Heterocyclic Ureas" *Sol. Int. PCT* WO 99 32455; Riedi, B., et al., "O-Carboxy Aryl Substituted Diphenyl Ureas as raf Kinase Inhibitors" *Sol. Int. PCT* WO 2000 42012; Riedl, B., et al., "O-Carboxy Aryl Substituted Diphenyl Ureas as p38 Kinase Inhibitors", *Sol. Int. PCT* WO 2000 41698; Dumas, J. et al. "Heteroaryl ureas containing nitrogen hetero-atoms as p38 kinase inhibitors", *Publ. Sol. Pat. U.S.* US 20020065296; Dumas, J. et al., "Preparation of N-aryl-N'-[(acyl-phenoxy)phenyl]ureas as raf kinase inhibitors", *Sol. Int. PCT* WO 2002 62763; Dumas, J. et al., "Inhibition of raf kinase using quinolyl, isoquinolyl or pyridyl ureas", *Sol. Int. PCT* WO 2002 85857; Dumas, J. et al., "Preparation of quinolyl, isoquinolyl or pyridyl-ureas as inhibitors of raf kinase for the treatment of tumors and/or cancerous cell growth", *Publ. Sol. Pat. U.S.* US 20020165394; Lee, W. et al., "Substituted Pyrazolyl Urea Derivatives Useful in the Treatment of Cancer", *Sol. Int. PCT* WO 2005 110994.

Las transformaciones sintéticas que se pueden emplear en la síntesis del compuesto de esta invención y en la síntesis de intermedios implicados en la síntesis del compuesto de esta invención son conocidas por o son accesibles para una persona experta en la técnica. Las colecciones de transformaciones sintéticas se pueden encontrar en compilaciones, tales como:

- J. March. *Advanced Organic Chemistry*, 4^a ed.; John Wiley: New York (1992)
- R.C. Larock. *Comprehensive Organic Transformations*, 2^a ed.; Wiley-VCH: New York (1999)
- F.A. Carey; R.J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry*, 2^a ed.; Plenum Press: New York (1984)

- T.W. Greene; P.G.M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed.; John Wiley: New York (1999)
- L.S. Hegedus. Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, 2^a ed.; University Science Books: Mill Valley, CA (1994)
- L.A. Paquette, Ed. The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis; John Wiley: New York (1994)
- A.R. Katritzky; O. Meth-Cohn; C.W. Rees, Eds. Comprehensive Organic Functional Group Transformations; Pergamon Press: Oxford, UK (1995)
- G. Wilkinson; F.G. A. Stone; E.W. Abel, Eds. Comprehensive Organometallic Chemistry; Pergamon Press: Oxford, UK (1982)
- B.M. Trost; I. Fleming. Comprehensive Organic Synthesis; Pergamon Press: Oxford, UK (1991)
- A.R. Katritzky; C.W. Rees Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press: Oxford, UK (1984)
- A.R. Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven, Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Pergamon Press: Oxford, UK (1996)
- C. Hansch; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds. Comprehensive Medicinal Chemistry. Pergamon Press: Oxford, UK (1990).

Además, los repasos recurrentes de metodología sintética y tópicos relacionados incluyen Organic Reactions; John Wiley: New York; Organic Syntheses; John Wiley: New York; Reagents for Organic Synthesis: John Wiley: New York; The Total Synthesis of Natural Products; John Wiley: New York; The Organic Chemistry of Drug Synthesis; John Wiley: New York; Annual Reports in Organic Synthesis; Academic Press: San Diego CA; y Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl); Thieme: Stuttgart, Alemania. Adicionalmente, las bases de datos de las

transformaciones sintéticas incluyen *Chemical Abstracts*, que se pueden buscar usando CAS OnLine o SciFinder, *Handbuch der Organischen Chemie* (Beilstein) que se puede buscar usando SpotFire, y REACCS.

5 La presente solicitud también describe métodos para identificar pacientes para determinar su susceptibilidad a compuestos de la presente invención. Por ejemplo, la presente solicitud describe métodos para seleccionar sujetos que tienen una enfermedad para tratamiento que
10 comprenden una o más de las siguientes etapas en cualquier orden eficaz, por ejemplo, midiendo la expresión o actividad de Flk-1, Trk-A, c-Met, y/o Bcr-Abl, en una muestra obtenida de un sujeto que tiene una enfermedad, y administrando un compuesto de esta invención a sujetos que
15 se han identificado por tener niveles alterados (por ejemplo, elevados o activantes) de expresión o actividad.

 El término "susceptibilidad" se usa en sentido amplio para indicar, por ejemplo, la capacidad para responder, toxicidad u otros efectos adversos, etc. Por ejemplo, la
20 solicitud describe métodos para determinar si una afección puede ser modulada por un compuesto descrito aquí, que comprende medir la expresión o actividad de Flk-1, Trk-A, c-Met, y/o Bcr-Abl en células que tienen dicha afección. Los resultados se pueden usar para determinar o predecir si
25 un sujeto responderá a un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, cuando la afección es un tumor, los métodos se pueden usar para predecir si el tumor es susceptible a compuestos de la presente invención. Por el término "susceptible" se quiere decir que el tumor se puede
30 tratar con ellos, por ejemplo provocando la regresión del tumor o muerte celular, inhibiendo la proliferación celular, inhibiendo el crecimiento tumoral, inhibiendo la metástasis tumoral, etc.

El hecho de que una afección, tal como un tumor, sea susceptible a un compuesto de la presente invención se puede determinar de forma habitual. Por ejemplo, las células o tejidos (por ejemplo células tumorales, una muestra de biopsia, etc.) que muestran la afección se pueden evaluar para determinar la presencia y/o ausencia de actividad de Flk-1, Trk-A, c-Met, y/o Bcr-Abl, y sus niveles. Cuando se identifican niveles aberrantes (por ejemplo, elevados) de expresión y/o actividad, esto puede indicar que el sujeto responderá a, y se beneficiará de, un compuesto de la presente invención. Los niveles de expresión génica (por ejemplo, niveles de ARNm), amplificación génica, o actividad del producto génico (por ejemplo, actividad de tirosina cinasa) se pueden utilizar para caracterizar el estado de la célula con respecto al gen correspondiente y la ruta de señalización. Por ejemplo, los genes diana poseen actividad de tirosina cinasa, y por lo tanto la actividad de cinasa se puede usar para evaluar el estado de la célula o tejido. En el ejemplo más abajo, la actividad se midió observando los niveles de sustrato fosforilado por ella. Esto se puede hacer cuantitativamente (por ejemplo, usando isótopos, espectroscopía, etc.) o semicuantitativamente como en el ejemplo, en el que los niveles se evaluaron visualmente y se les asignó un nivel de intensidad de +1 a +4. Por ejemplo, una célula o tejido que tiene un nivel elevado de sustrato fosforilado (y un número elevado de células que presentan la actividad aumentada) se puede considerar que tiene un nivel elevado de actividad de cinasa, y por lo tanto puede ser un candidato para terapia con un compuesto de la presente invención. Se puede evaluar más de una actividad, y los resultados procedentes de varias dianas se pueden utilizar para decidir si una afección del sujeto (por ejemplo, un

tumor) será sensible a un compuesto de la presente invención.

Los niveles de actividad diana se pueden referir con relación a un control u otro estándar. Por ejemplo, los niveles "elevados" pueden ser por lo tanto aquellos en los que las células expresan una cantidad estadísticamente mayor de actividad medida o sustrato fosforilado que el estándar o control usado como comparación. Los niveles elevados pueden ser también aquellos en los que el 25% o más de las células expresan la actividad diana.

El método puede comprender además una etapa de comparar la expresión en una muestra con un control normal, o la expresión en una muestra obtenida a partir de tejido normal o no afectado. La comparación se puede realizar manualmente, frente a un patrón, en una forma electrónica (por ejemplo, frente a una base de datos), etc. El control normal puede ser una muestra patrón que se proporciona con el ensayo; se puede obtener a partir de tejido adyacente, pero no afectado, procedente del mismo paciente; o puede tener valores predeterminados, etc. Se puede determinar la expresión génica, la expresión proteica (por ejemplo, abundancia en una célula), la actividad proteica (por ejemplo, actividad de cinasa), etc.

Por ejemplo, una biopsia procedente de un paciente con cáncer se puede evaluar para determinar la presencia, cantidad, y/o actividad de Flk-1, Trk-A, c-Met, y/o Bcr-Abl. La expresión o actividad aberrante (por ejemplo, incrementada) de uno o más de estos puede indicar que el cáncer se puede seleccionar como diana para el tratamiento mediante un compuesto de la presente invención. Una actividad incrementada de cinasa indica que la cinasa correspondiente está activada o sobreexpresada, sugiriendo el uso de compuestos de la presente invención para

tratarla. Además de muestras de biopsias, la expresión también se puede medir en otros fluidos corporales, tales como suero, sangre, fluido cerebroespinal, orina, etc., tal como en linfocitos de sangre periférica (PBL).

5 Además, los pacientes que tienen cáncer se pueden seleccionar y monitorizar en base a si el tejido está experimentando neovascularización, y cuánto lo hace. Esto se puede evaluar como se explica anteriormente, por ejemplo usando inmunohistoquímica para marcadores de vasos (por
10 ejemplo, CD31), niveles circulantes de un ligando de VGFR, etc.

La selección y monitorización de los pacientes también se puede realizar en base a la aparición, en un fluido corporal (tal como sangre) por encima de niveles
15 normales, de los ectodominios desprendidos derivados de los diversos receptores, incluyendo las porciones extracelulares de Flk-1, Trk-A, c-Met, y/o Bcr-Abl. Los métodos de detección se pueden llevar a cabo de forma habitual, por ejemplo usando anticuerpos que se unen
20 específicamente al dominio extracelular.

La medición de la expresión incluye determinar o detectar la cantidad del polipéptido presente en una célula o desprendido por ella, así como medir el ARNm subyacente, en la que la cantidad de ARNm presente se considera que
25 refleja la cantidad de polipéptido fabricado por la célula. Además, los genes para Flk-1, Trk-A, c-Met, y/o Bcr-Abl se pueden analizar para determinar si existe un defecto génico responsable de la expresión aberrante o actividad polipeptídica. Las secuencias para estos genes están
30 disponibles públicamente.

Composiciones de los compuestos de esta invención

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la

presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesite. Para los fines de esta invención, un paciente es un mamífero, 5 incluyendo un ser humano, que necesita tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la 10 presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferiblemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones consistentes con la actividad eficaz del ingrediente activo, de forma que cualesquiera efectos secundarios 15 atribuibles al vehículo no reduzcan los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferiblemente aquella cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección particular que se esté 20 tratando. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, usando cualesquiera formas de dosificación unitaria convencionales eficaces, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y prolongada, 25 oralmente, parenteralmente, tópicamente, nasalmente, oftálmicamente, ópticamente, sublingualmente, rectalmente, vaginalmente, y similar.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas tales como 30 cápsulas, pastillas, comprimidos, trociscos, tabletas, fundidos, polvos, disoluciones, suspensiones, o emulsiones, y se pueden preparar según métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las

formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser de tipo gelatina de corteza dura o blanda normal que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, o cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de esta invención se pueden conformar en comprimidos con bases convencionales para comprimidos, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar a la ruptura y disolución del comprimido tras la administración, tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz, y goma guar, goma de tragacanto, goma arábiga, lubricantes destinados a mejorar la fluidez de la granulación del comprimido y a prevenir la adhesión del material del comprimido a las superficies de las matrices y punzones formadores de los comprimidos, por ejemplo talco, ácido esteárico, o estearato de magnesio, calcio o cinc, tinturas, agentes colorantes, y agentes saborizantes tales como menta piperita, aceite de gaulteria, o sabor a cerezas, destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables al paciente. Los excipientes adecuados para uso en formas de dosificación líquida orales incluyen fosfato dicálcico, y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo etanol, alcohol bencílico, y alcoholes polietilénicos, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes otros diversos materiales como revestimientos, o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, pastillas o cápsulas se pueden revestir con goma laca, azúcar, o ambos.

Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados están ejemplificados por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo aquellos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descritos anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida, o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas de origen natural tales como goma arábiga y goma de tragacanto, (2) fosfátidos de origen natural tales como haba de soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener un agente edulcorante. Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura, o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o

más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones
5 también pueden contener un emoliente, y un conservante, tal como metil y propilparabenos, y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar parenteralmente, esto es, subcutánea,
10 intravenosa, intraocular, intrasinovial, intramuscular, o intraperitonealmente, como dosis inyectables del compuesto en preferiblemente un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos tal como agua, disolución
15 salina, disoluciones acuosas de dextrosa y de azúcares relacionados, un alcohol tal como etanol, isopropanol, o alcohol hexadecílico, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, glicerol cetales tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-4-metanol, éteres tales como
20 poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión tal como
25 pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

Ilustrativo de aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales son aquellos de origen del
30 petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de haba de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos

adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos, de amonio y de trietanolamina de ácidos grasos, y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetildialquilamonio, haluros de alquilpiridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo alquil, aril, y olefinsulfonatos, alquilolefina, éter, y sulfatos de monoglicéridos, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo óxidos grasos de amina, alcanolamidas de ácidos grasos, y copolímeros de poli(oxietileno-oxipropileno) u óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo alquil-beta-aminopropionatos, y sales de 2-alquilimidazolinamonio cuaternario, así como mezclas.

Las composiciones parenterales contendrán típicamente de alrededor de 0,5% a alrededor de 25% en peso del ingrediente activo en disolución. También se pueden usar ventajosamente conservantes y tampones. A fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferiblemente de alrededor de 12 a alrededor de 17. La cantidad de tensioactivo en tal formulación oscila preferiblemente desde alrededor de 5% hasta alrededor de 15% en peso. El tensioactivo puede ser un único componente que tiene el HBL anterior, o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HBL deseado.

Ilustrativo de tensioactivos usados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos con polietilensorbitán, por ejemplo monooleato de sorbitán, y

los aductos de peso molecular elevado de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Tales suspensiones se pueden formular según métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga. Agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfátido de origen natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán.

La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Los diluyentes y disolventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, disolución de Ringer, disoluciones isotónicas de cloruro sódico y disoluciones isotónicas de glucosa. Además, convencionalmente se emplean como disolventes o medios de suspensión aceites fijos estériles. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo

blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables, se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico.

Una composición de la invención también se puede
5 administrar en forma de supositorios para la administración
rectal de un compuesto de la presente invención. Estas
composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de
la presente invención con un excipiente no irritante
adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido
10 a la temperatura rectal y que por lo tanto se fundirá en el
recto para liberar el fármaco. Tales materiales son, por
ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación empleada en los métodos descritos en
la presente solicitud emplea dispositivos de suministro
15 transdérmico ("parches"). Tales parches transdérmicos se
pueden usar para proporcionar una infusión continua o
discontinua de los compuestos de la presente invención en
cantidades controladas. La construcción y uso de parches
transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos
20 es bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, la
patente US n° 5.023.252, presentada el 11 de junio de
1991). Tales parches se pueden construir para el suministro
continuo, pulsado o según demanda de agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para la
25 administración parenteral incluyen formulaciones
liposómicas, formulaciones de microesferas poliméricas y
formulaciones de gel polimérico, que son conocidas en la
técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la
30 composición farmacéutica al paciente vía un dispositivo de
suministro mecánico. La construcción y uso de dispositivos
de suministro mecánico para el suministro de agentes
farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Las técnicas

directas para, por ejemplo, administrar directamente un fármaco al cerebro implican habitualmente la colocación de un catéter para el suministro del fármaco en el sistema ventricular del paciente para atravesar la barrera hematoencefálica. En la patente US nº 5.011.472, presentada el 30 de abril de 1991, se describe uno de tales sistemas de suministro implantables, usado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes formadores de compuestos farmacéuticamente aceptables convencionales, generalmente denominados como vehículos o diluyentes, según se necesiten o se deseen. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiadas. Tales ingredientes y procedimientos incluyen los descritos en las siguientes referencias: Powell, M.F. et al, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. et al, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos usados habitualmente que se pueden usar como apropiados para formular la composición para su vía de administración pretendida incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen, pero no

se limitan a, disoluciones de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

5 **adsorbentes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a celulosa en polvo y carbón activado);

propelentes en aerosol (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ y CClF_3);

10 **agentes de desplazamiento del aire** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno y argón);

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

15 **conservantes antimicrobianos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

20 **antioxidantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído sódico, metabisulfito sódico);

25 **materiales aglutinantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, polímeros de bloques, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos, y copolímeros de estireno-butadieno);

30 **agentes tamponantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y

citrato de sodio dihidratado);

agentes portadores (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, jarabe de goma arábiga, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección bacteriostática de cloruro sódico y agua bacteriostática para inyección);

agentes quelantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, edetato disódico y ácido edético);

colorantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, Rojo FD&C n° 3, Rojo FD&C n° 20, Amarillo FD&C n° 6, Azul FD&C n° 2, Verde D&C n° 5, Naranja D&C n° 5, Rojo D&C n° 8, caramelo y rojo de óxido férrico);

agentes aclaradores (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bentonita);

agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, goma arábiga, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietilén 50)

agentes encapsulantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, gelatina y acetato-ftalato de celulosa);

saborizantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta piperita, y vainilla);

humectantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, glicerol, propilenglicol, y sorbitol);

agentes levigantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral y glicerina);

aceites (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de maní, aceite mineral, aceite de oliva, aceite

de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);

bases para ungüentos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, lanolina, ungüento hidrófilo, ungüento polietilenglicólico, vaselina, vaselina hidrófila, ungüento blanco, ungüento amarillo, y ungüento de agua de rosas);

potenciadores de la penetración (suministro transdérmico) (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono- o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados fosfatidílicos, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);

plastificantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo y glicerol);

disolventes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua pura, agua para inyección, agua estéril para inyección, y agua estéril para irrigación);

agentes que dan rigidez (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

bases para supositorios (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

tensioactivos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, y

monopalmitato de sorbitán);

agentes de suspensión (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y Veegum);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);

antiadherentes de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio y talco);

aglutinantes de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, goma arábiga, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada, y almidón pregelatinizado);

diluyentes para comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosfato cálcico dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

agentes de revestimiento para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y goma laca);

excipientes para la compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosfato cálcico dibásico);

disgregantes de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido algínico,

carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, poliacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, glicolato de almidón sódico, y almidón);

5 **deslizantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, sílice coloidal, almidón de maíz, y talco);

lubricantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, y estearato
10 de cinc);

opacificantes de comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio);

agentes para dar brillo a los comprimidos (los ejemplos
15 incluyen, pero no se limitan a, cera de carnauba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cera de abejas, alcohol cetílico, y parafina);

20 **agentes tonificantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dextrosa y cloruro de sodio);

agentes que aumentan la viscosidad (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio
25 y goma de tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, heptadecaetilenoxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilensorbitol, y estearato de polioxietileno).
30

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden ilustrar según lo siguiente:

Disolución IV Estéril: Una disolución de 5 mg/ml del

compuesto deseado de esta invención se puede obtener usando agua inyectable estéril, y el pH se ajusta si es necesario. La disolución se diluye para administración a 1-2 mg/ml con dextrosa estéril al 5%, y se administra como una infusión IV durante alrededor de 60 minutos.

5

Polvo liofilizado para administración IV: Una preparación estéril se puede preparar con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300-3000 mg de dextrano 40. La formulación se reconstituye con disolución salina o dextrosa estéril inyectable al 5% hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye posteriormente con disolución salina o dextrosa al 5% hasta 0,2-0,4 mg/ml, y se administra como bolo IV o mediante infusión IV durante 15-60 minutos.

10

15

Suspensión intramuscular: La siguiente disolución o suspensión se puede preparar para inyección intramuscular:

20

50 mg/ml del compuesto deseado, insoluble en agua, de esta invención

5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica

4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro de sodio

25

9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas de Corteza Dura: Un gran número de cápsulas unitarias se prepara llenando cápsulas de galantina duras de dos piezas estándar, cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

30

Cápsulas de Gelatina Blandas: Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digestible tal como aceite de haba de soja, aceite de semilla de algodón o

aceite de oliva, y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg de ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan.

5 El ingrediente activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol, para preparar una mezcla medicinal miscible con el agua.

Comprimidos: Un gran número de comprimidos se prepara mediante procedimientos convencionales de manera que la
10 dosis unitaria sea 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón, y 98,8 mg de lactosa. Para incrementar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad, o
15 retrasar la absorción, se pueden aplicar revestimientos acuosos y no acuosos apropiados.

Comprimidos/Cápsulas de Liberación Inmediata: Estos son formas de dosificación orales sólidas obtenidas mediante procedimientos convencionales y nuevos. Estas
20 unidades se toman oralmente sin agua para disolución inmediata y suministro de la medicación. El ingrediente activo se mezcla en un líquido que contiene ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o
25 comprimidos oblongos sólidos mediante técnicas de liofilización y de extracción en estado sólido. Los compuestos farmacéuticos se pueden comprimir con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoplásticos o con componentes efervescentes para producir matrices
30 porosas destinadas a la liberación inmediata, sin la necesidad de agua.

Método para tratar trastornos hiperproliferativos

La presente Solicitud describe un método para usar

los compuestos de la presente invención y sus composiciones para tratar trastornos hiperproliferativos en mamíferos. Los compuestos y composiciones de esta invención se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc.,

5 la proliferación celular y/o la división celular, y/o producir apoptosis. Este método comprende administrar a un mamífero que lo necesite, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, que es eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos

10 hiperproliferativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, psoriasis, queloides, y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cánceres de la mama, del aparato respiratorio, del cerebro, de los órganos

15 reproductores, del tubo digestivo, del aparato urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de cabeza y cuello, de la glándula tiroides, de la glándula paratiroides, y sus metástasis distantes. Esos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas, y leucemias.

20 Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a, carcinoma canalicular invasivo, carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma canalicular in situ, y carcinoma lobulillar in situ.

Los ejemplos de cánceres del aparato respiratorio

25 incluyen, pero no se limitan a, carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero no se limitan a, glioma del tronco encefálico e hipofitálmico,

30 astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, endimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata y

testicular. Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, pero no se limitan a, cáncer endometrial, de cuello uterino, ovárico, vaginal, y vulvar, así como sarcoma del útero.

5 Los tumores del tubo digestivo incluyen, pero no se limitan a, cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado, y de las glándulas salivares.

10 Los tumores del aparato urinario incluyen, pero no se limitan a, cánceres de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, uretral y renal papilar humano.

Los cánceres oculares incluyen, pero no se limitan a, melanoma y retinoblastoma intraocular.

15 Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, pero no se limitan a, carcinoma hepatocelular (carcinomas de hepatocitos con o sin variante fibrolaminar), colangiocarcinoma (carcinoma de vías biliares intrahepáticas), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

20 Los cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel, y cáncer de piel no melanómico.

25 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labios y de la cavidad oral, y célula escamosa. Los linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso
30 central.

Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, y leucemia de célula pilosa.

5 Estos trastornos se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y se pueden tratar administrando composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratar" o "tratamiento", como se señala
10 en esta explicación, se usa de forma convencional, por ejemplo el manejo y cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar el estado de, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.
Métodos para tratar trastornos de cinasas

15 La presente Solicitud también describe métodos para el tratamiento de trastornos asociados con actividad de cinasa aberrante (tal como actividad de tirosina cinasa), incluyendo, pero sin limitarse a, KDR (VEGFR2), Trk-A, c-Met, y Bcr-Abl, que comprenden administrar una cantidad
20 eficaz de un compuesto de la presente invención. Los trastornos incluyen cánceres (tales como los mencionados aquí), trastornos asociados con angiogénesis (véase anteriormente), trastornos de la proliferación celular, etc. Por ejemplo, la sobreexpresión de c-Met y sus
25 mutaciones se han encontrado en muchos tipos de tumores, incluyendo, por ejemplo, tumores sólidos, carcinoma renal papilar hereditario, carcinoma hepatocelular (por ejemplo, de tipo infantil), y tumores gástricos. La expresión de Trk-A y sus mutaciones se han dado a conocer en cánceres,
30 incluyendo, por ejemplo, pancreático, de mama, ovárico, carcinoma de próstata, carcinoma papilar de la tiroides, carcinoma medular de la tiroides (incluyendo formas familiares), y leucemia mielocítica aguda. Bcr-Abl y las

mutaciones de esta cinasa son la causa de la leucemia mielógena crónica (CML).

Se pueden usar cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención para tratar tales trastornos, incluyendo aquellas enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas en la sección de Antecedentes anterior. No obstante, tales cánceres y otras enfermedades se pueden tratar con compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la cinasa y el trastorno.

La frase "actividad de cinasa aberrante" o "actividad de tirosina cinasa aberrante" incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la cinasa, o del polipéptido que codifica. Los ejemplos de tal actividad aberrante incluyen, pero no se limitan a, la sobreexpresión del gen o polipéptido; la amplificación génica; mutaciones que producen actividad de cinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones, supresiones, sustituciones, adiciones génicas, etc.

La presente Solicitud también describe métodos para inhibir una actividad de cinasa, especialmente de VEGFR2, Trk-A, c-Met, y/o Bcr-Abl, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo, ésteres) del mismo, y sus formas diastereoisómeras). La actividad de cinasa se puede inhibir en células (por ejemplo, in vitro), o en las células de un sujeto mamífero, especialmente un paciente humano que necesite tratamiento.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para cualquiera de las indicaciones descritas en las patentes U.S. n^{os} 6.946.471; 6.921.763; 6.855.728; 6.723.694; 6.660.744; 6.468.529; 6.350.754; 6.297.238;

6.214.344; 6.207.152; 6.099.841; 6.057.105; 6.051.593;
5.734.039; 5.707.624; 5.686.292; y 5.646.036.

Métodos para tratar trastornos angiogénicos

La presente Solicitud también describe métodos para
5 tratar trastornos y enfermedades asociados con angiogénesis
excesiva y/o anormal. La expresión inapropiada y ectópica
de angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Un
número de patologías está asociado con el crecimiento de
vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo,
10 retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena
retiniana, y retinopatía de la premadurez (Aiello et al.
New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer et al. Lab. Invest.
1995, 72, 638), degeneración macular relacionada con la
edad (DMA; véase, Lopez et al. Invest. Ophthalmol. Vis.
15 Sci. 1996, 37, 855), glaucoma neovascular, psoriasis,
fibroplasias retrolenticulares, angiofibroma, inflamación,
artritis reumatoide (AR), restenosis, restenosis en
endoprótesis, restenosis de injerto vascular, etc. Además,
el incremento del suministro sanguíneo asociado con tejido
20 canceroso y neoplásico alienta el crecimiento, conduciendo
a un alargamiento rápido del tumor y a metástasis. Además,
el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos linfáticos en un
tumor proporciona una ruta de escape para células
renegadas, favoreciendo la metástasis y la extensión
25 consiguiente del cáncer. De este modo, los compuestos de la
presente invención se pueden utilizar para tratar y/o
prevenir cualquiera de los trastornos angiogénicos
mencionados anteriormente, por ejemplo inhibiendo y/o
reduciendo la formación de vasos sanguíneos; inhibiendo,
30 bloqueando, reduciendo, disminuyendo, etc., la
proliferación de células endoteliales u otros tipos
implicados en angiogénesis, así como provocando la muerte
celular o apoptosis de tales tipos celulares.

Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden ensayar de forma normal para determinar la actividad angiogénica, por ejemplo poniendo en contacto una población celular formadora de vasos sanguíneos con un compuesto de la presente invención, y determinando el efecto del compuesto sobre la formación de vasos sanguíneos. Se puede utilizar cualquier población celular capaz de formar vasos sanguíneos. Los modelos útiles incluyen, por ejemplo, ensayos de tipo Matrigel in vivo; ensayos de neovascularización tumoral; ensayos de CAM; ensayos de BCE; ensayos de migración celular; ensayos de inhibición del crecimiento de HUVEC; modelos de animales (por ejemplo, crecimiento tumoral en ratones atímicos, extremidad inferior crónicamente isquémica en un modelo de conejo, modelos de cáncer, etc.); sistemas in vivo, tales como un corazón o un miembro presente en un paciente (por ejemplo, terapia angiogénica para tratar infarto de miocardio); hospedantes que necesitan tratamiento, por ejemplo hospedantes que sufren enfermedades relacionadas con la angiogénesis, tales como cáncer, síndromes isquémicos, enfermedad obstructiva arterial, para promover la circulación colateral, para promover el crecimiento de vasos en tejidos manipulados mediante bioingeniería, etc.

Las células pueden incluir, por ejemplo, células endoteliales, epiteliales, musculares, células madre embriónicas y adultas, ectodérmicas, mesenquimatosas, endodérmicas, neoplásicas, sanguíneas, CPAE bovinas (CCL-209), FBHE bovinas (CRL-1395), HUV-EC-C humanas (CRL-1730), de ratón SVEC4-10EHR1 (CRL-2161), MS1 de ratón (CRL-2279), MS1 VEGF de ratón (CRL-2460), células madre, etc. La frase "capaz de formar vasos sanguíneos" no indica ningún tipo celular particular, sino simplemente indica que las células en la población son capaces, en condiciones apropiadas, de

formar vasos sanguíneos. En algunas circunstancias, la población puede ser heterogénea, comprendiendo más de un tipo celular, sólo algunos que se diferencian realmente en vasos sanguíneos, pero otros que son necesarios para
5 iniciar, mantener, etc., el proceso de la formación de vasos.

Un modelo útil para determinar el efecto de compuestos o composiciones sobre la angiogénesis se basa en la observación de que, cuando se inyecta subcutáneamente en
10 un animal hospedante una matriz de membrana de basamento reconstituida, tal como Matrigel, suplementada con factor de crecimiento (por ejemplo, FGF-1), las células endoteliales son reclutadas en la matriz, formando nuevos vasos sanguíneos durante un período de varios días. Véase,
15 por ejemplo, Passaniti et al., Lab. Invest., 67:519-528, 1992. Para estabilizar el factor de crecimiento y/o ralentizar su liberación desde la matriz, el factor de crecimiento se puede unir a heparina u otro agente estabilizante. A la matriz también se le puede reinfundir
20 periódicamente factor de crecimiento, para potenciar y prolongar el proceso angiogénico. Más específicamente, se puede implantar subcutáneamente en un ratón hospedante un implante de tarugo de Matrigel que comprende FGF-1. El bolo inicial de FGF atrae células endoteliales al implante, pero
25 no da como resultado una nueva formación de vasos sanguíneos. Después de alrededor de 10-15 días, el implante se puede reinfundir con FGF-1. El FGF-1 estimula a las células endoteliales ya presentes en el implante, iniciando el proceso de angiogénesis.

30 Otros sistemas útiles para estudiar la angiogénesis incluyen, por ejemplo, la neovascularización de explantes tumorales (por ejemplo, patentes U.S. n^{os} 5.192.744; 6.024.688), el ensayo de membrana corioalantoidea de pollo

(CAM) (por ejemplo, Taylor y Folkman, *Nature*, 297:307-312, 1982; Eliceiri et al., *J. Cell Biol.*, 140, 1255-1263, 1998), el ensayo de célula endotelial capilar bovina (BCE) (por ejemplo, patente U.S. n° 6.024.688; Polverini, P. J. et al., *Methods Enzymol.*, 198: 440-450, 1991), ensayos de migración, ensayo de inhibición del crecimiento de HUVEC (célula endotelial vascular del cordón umbilical humana) (por ejemplo, Patente U.S. n° 6.060.449).

Una población celular se puede poner en contacto con un compuesto o composición de esta invención de cualquier manera y en cualesquiera condiciones adecuadas para ejercer un efecto sobre las células. El medio mediante el cual se puede suministrar el compuesto a las células puede depender del tipo de agente de ensayo, por ejemplo su naturaleza química, y la naturaleza de la población celular. Generalmente, un compuesto debe tener acceso a la población celular, de manera que debe ser suministrado en una forma (o proforma) tal que la población pueda experimentar fisiológicamente, es decir, se ponga en contacto con las células. Por ejemplo, si se pretende que el agente entre en la célula, si es necesario, se puede asociar con cualquier medio que facilite o potencie la penetración en la célula, por ejemplo se puede asociar con anticuerpos u otros reactivos específicos para antígenos de la superficie celular, liposomas, lípidos, agentes quelantes, restos seleccionadores de dianas, etc. Las células también se pueden tratar, manipular, etc., para potenciar el suministro, por ejemplo mediante electroporación, variación de presión, etc.

Basándose en técnicas estándar de laboratorio conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas estándar de toxicidad y

mediante ensayos farmacológicos estándar para la determinación de tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y mediante comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, se puede determinar fácilmente la dosis eficaz de los compuestos de esta invención para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de un compuesto de esta invención a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente según consideraciones tales como el compuesto particular y la dosis unitaria empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado, y la naturaleza y grado de la afección tratada.

La cantidad total de un compuesto de la presente invención a administrar oscilará generalmente desde alrededor de 0,001 mg/kg hasta alrededor de 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferiblemente desde alrededor de 0,01 mg/kg hasta alrededor de 20 mg/kg de peso corporal por día. Los calendarios de dosificación clínicamente útiles oscilarán desde una a tres veces una dosis diaria hasta una dosificación de una cada cuatro semanas. Además, "los descansos farmacéuticos", en los que no se dosifica al paciente con un compuesto de la presente invención durante un cierto período de tiempo, pueden ser beneficiosos para el balance global entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una dosis unitaria puede contener de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1500 mg de ingrediente activo, y se puede administrar una o más veces por día, o menos de una vez al día. La dosis diaria media para la administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y uso de técnicas de infusión será preferiblemente de 0,01

a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diaria media será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diaria media será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria media será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg, administrada entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferiblemente aquella requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diaria media será preferiblemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y de continuación específico para cada paciente variará según la naturaleza y gravedad de la afección según se determina por el médico, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y estado general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones farmacéuticas, y similares. El modo deseado de tratamiento y el número de dosis de un compuesto de la presente invención se pueden averiguar por las personas expertas en la técnica usando ensayos de tratamiento convencionales.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico, o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, en la que la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden combinar con agentes antihiperproliferativos conocidos u otros agentes para una indicación, y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos.

El agente farmacéutico adicional puede ser

aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-
5 azacitidina, azatioprina, BCG o TICE BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucilo,
10 cisplatino, cladribina, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadron, fosfato de decadron, delestrogen, denileucin diftitox, depo-medrol, deslorelina, dexrazoxano, dietilestilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridina,
15 doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato sódico de estramustina, etinil estradiol, etiol, ácido etidrónico, etopofós, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim,
20 finasterida, fligrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel,
25 goserelina, granisetron HCl, histrelina, hycamtin, hidrocortona, eritro-hidroxinoniladenina, hidroxiaurea, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón-alfa 2, interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón
30 beta, interferón gamma-1a, interleucina-2, intrón A, iressa, irinotecan, kytril, sulfato de lentinano, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal cálcica del ácido levofolínico, levothroid, levoxilo,

lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina,
 mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de
 megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptopurina, Mesna,
 metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina
 5 C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Myocet, nedaplatino,
 neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-
 631570, OCT-43, octreotida, ondansetrón HCl, orapred,
 oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, Pegasys,
 pentostatina, picibanilo, pilocarpina HCl, pirarubicina,
 10 plicamicina, porfimer sodio, prednimustina, prednisolona,
 prednisona, premarina, procarbazona, procrit, raltitrexed,
 rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferon-A,
 romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina,
 sizofiran, sobuzoxano, solumedrol, ácido esparfósico,
 15 terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de
 estroncio-89, sintroid, tamoxifeno, tamsulosina,
 tasonermina, tastolactona, taxotere, teceleucina,
 temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona,
 testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido
 20 tiludrónico, topotecan, toremifeno, tositumomab,
 trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trexall,
 trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina,
 pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina,
 vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina,
 25 vinorelbina, virulizina, zinocard, zinostatin stimalamer,
 zofran, ABI-007, acolbifeno, actimmune, affinitak,
 aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano,
 atrasentan, BAY 43-9006 (sorafenib), avastina, CCI-779,
 CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de
 30 ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM,
 dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecan,
 fenretinida, dihidrocloruro de histamina, implante de
 hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido

ibandronico, interferon gamma, intron-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa californiana, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, liposomal MTP-PE, MX-6, nafarelina, nemorubicina, 5 neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, poliglutamato de paclitaxel, pamidronato disodico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnasa, acido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, timosina alfa 1, tiazofurina, 10 tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valspodar, vapreotida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, acido zoledronico, o sus combinaciones.

Agentes antihiperproliferativos opcionales que se pueden añadir a la composición incluyen, pero no se limitan a, 15 compuestos dados a conocer en los regimenes farmacéuticos para la quimioterapia contra el cáncer en la 11ª edición del Índice Merck, (1996), tal como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, 20 citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiaurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, 25 mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina, y vindesina.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para uso con un compuesto o composición de la invención 30 incluyen, pero no se limitan a, aquellos compuestos que se sabe que se usan en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Novena Edición), editor Molinoff et al.,

publ. por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfano, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinonil adenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, y vinorelbina.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para uso con un compuesto o composición de la invención incluyen, pero no se limitan a, otros agentes contra el cáncer tales como epotilona y sus derivados, irinotecán, raloxifeno y topotecán. Generalmente, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:

- (1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o incluso eliminar el tumor, en comparación con la administración de cualquier agente solo,
- (2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que es bien tolerado en el paciente con menores complicaciones farmacológicas nocivas que las observadas con quimioterapias con un solo agente y otras terapias combinadas,

- (4) proporcionar un tratamiento para un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,
- 5 (5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre pacientes tratados,
- (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más prolongado entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos estándar,
- 10 (7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión tumoral, y/o
- (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes contra el cáncer producen
- 15 efectos antagónicos.

La detección del polipéptido se puede llevar a cabo mediante cualquier método disponible, por ejemplo mediante transferencias Western, ELISA, transferencia de punto, inmunoprecipitación, RIA, inmunohistoquímica, etc. Por

20 ejemplo, se puede preparar una sección de tejido y se puede marcar con un anticuerpo específico (indirecto o directo), y se puede visualizar con un microscopio. La cantidad de un polipéptido se puede cuantificar sin visualización, por ejemplo preparando un lisado de una muestra de interés, y

25 después determinando mediante ELISA o Western la cantidad de polipéptido por cantidad de tejido. Se pueden usar anticuerpos y otros agentes de unión específicos. No hay ninguna limitación en cómo se realiza la detección.

Se pueden utilizar ensayos que permiten la

30 cuantificación y/o detección de la presencia/ausencia de un ácido nucleico diana (por ejemplo, genes, ARNm, etc., para Flk-1, Trk-A, c-Met, y/o Bcr-Abl, etc.) en una muestra. Los ensayos se pueden realizar a nivel de una sola célula, o en

una muestra que comprende muchas células, en el que el ensayo es la expresión "promedio" en toda la colección de células y tejido presente en la muestra. Se puede usar cualquier formato de ensayo adecuado, incluyendo, pero sin limitarse a, por ejemplo, análisis de transferencia Southern, análisis de transferencia Northern, reacción en cadena de la polimerasa ("PCR") (por ejemplo, Saiki et al., Science, 241:53, 1988; Patentes U.S. n^{os} 4.683.195, 4.683.202, y 6.040.166; PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Innis et al., eds., Academic Press, Nueva York, 1990), reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa ("RT-PCR"), PCR anclada, amplificación rápida de extremos de ADNc ("RACE") (por ejemplo, Schaefer en Gene Cloning and Analysis: Current Innovations, Páginas 99-115, 1997), reacción en cadena de la ligasa ("LCR") (documento EP 320 308), PCR de un solo lado (Ohara et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 86:5673-5677, 1989), métodos de indexación (por ejemplo, patente U.S. n^o 5.508.169), hibridización in situ, presentación diferencial (por ejemplo, Liang et al., Nucl. Acid. Res., 21:3269-3275, 1993; patentes U.S. n^{os} 5.262.311, 5.599.672 y 5.965.409; documento WO 97/18454; Prashar y Weissman, Proc. Natl. Acad. Sci., 93:659-663, y las patentes U.S. n^{os} 6.010.850 y 5,712,126; Welsh et al., Nucleic Acid Res., 20:4965-4970, 1992, y la patente U.S. n^o 5.487.985) y otras técnicas de obtención de huellas de ARN, amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos ("NASBA") y otros sistemas de amplificación basados en la transcripción (por ejemplo, patentes U.S. n^{os} 5.409.818 y 5.554.527; documento WO 88/10315), matrices polinucleotídicas (por ejemplo, patentes U.S. n^{os} 5.143.854, 5.424.186; 5.700,637, 5.874.219, y 6.054.270; PCT WO 92/10092; PCT WO 90/15070), Qbeta Replicasa (documento PCT/US87/00880), amplificación

por desplazamiento de cadenas ("SDA"), la reacción de reparación en cadena ("RCR"), ensayos de protección frente a nucleasas, métodos a base de sustracción, Rapid-Scan, etc. métodos útiles adicionales incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, métodos de amplificación a base de moldes, PCR competitiva (por ejemplo, patente U.S. n° 5.747.251), ensayos a base de redox (por ejemplo, patente U.S. n° 5.871.918), ensayos a base de Taqman (por ejemplo, Holland et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 88:7276-7280, 1991; patentes U.S. n°s 5.210.015 y 5.994.063), monitorización a base de fluorescencia en tiempo real (por ejemplo, patente U.S. 5.928.907), etiquetas de transferencia de energía molecular (por ejemplo, patentes U.S. n°s 5.348.853, 5.532.129, 5.565.322, 6.030.787, y 6.117.635; Tyagi y Kramer, Nature Biotech., 14:303-309, 1996). Se puede usar cualquier método adecuado para el análisis en una sola célula de la expresión génica o proteica, incluyendo hibridación in situ, inmunocitoquímica, MACS, FACS, citometría de flujo, etc. Para ensayos con una sola célula, los productos de la expresión se pueden medir usando anticuerpos, PCR, u otros tipos de amplificación de ácidos nucleicos (por ejemplo, Brady et al., Methods Mol. & Cell. Biol. 2, 17-25, 1990; Eberwine et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci., 89, 3010-3014, 1992; patente U.S. n° 5.723.290). Estos y otros métodos se pueden llevar a cabo convencionalmente, por ejemplo como se describe en las publicaciones mencionadas.

La actividad de Flk-1, Trk-A, c-Met, y/o Bcr-Abl se pueden medir de forma habitual, por ejemplo como se describe en los ejemplos más abajo, o usando ensayos estándar para la actividad de cinasa.

La medición de la expresión incluye evaluar todos los aspectos de la maquinaria transcripcional y traduccional

del gen. Por ejemplo, si un defecto de promotor provoca, o se sospecha que provoca, el trastorno, entonces la muestra se puede evaluar (es decir, "estudiar") observando (por ejemplo, secuenciando o cartografiando por restricción) la
5 secuencia promotora en el gen, detectando productos de transcripción (por ejemplo, ARN), detectando productos de traducción (por ejemplo, polipéptido). Se puede usar cualquier medida para la cual el gen es funcional, incluyendo ensayos polipeptídicos, polinucleotídicos, y
10 ensayos funcionales para determinar la actividad biológica del gen.

Al realizar la evaluación, puede ser útil comparar los resultados con un gen que no esté asociado con el trastorno, o con el mismo gen pero en un tejido o región
15 del mismo tejido que no se vea afectado. La naturaleza de la comparación se puede determinar de forma habitual, dependiendo de cómo se logre la evaluación. Si se detectan, por ejemplo, los niveles de ARNm de una muestra, entonces los niveles de ARNm de una normal pueden servir como
20 comparación, o un gen que se sabe que no se ve afectado por el trastorno. Los métodos para detectar ARNm son bien conocidos, y se explican anteriormente, por ejemplo, pero sin limitarse a, análisis de transferencia Northern, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), PCR con
25 transcriptasa inversa, RACE PCR, etc. De forma similar, si se usa la producción de polipéptido para evaluar el gen, entonces se puede usar el polipéptido en una muestra de tejido normal como comparación, o el polipéptido procedente de un gen diferente cuya expresión se sabe que no se ve
30 afectada por el trastorno. Esto son sólo ejemplos de cómo se podría llevar a cabo tal método.

Los pacientes también se pueden seleccionar para tratamiento si tienen un genotipo particular que se sabe

que está asociado con un cáncer, especialmente genotipos asociados con la expresión anormal de Flk-1, Trk-A, y/o Bcr-Abl, incluyendo mutaciones en estos genes. La presente Solicitud describe métodos para seleccionar pacientes para tratamiento, que implican determinar los niveles de expresión de Flk-1, Trk-A, y/o Bcr-Abl en una muestra obtenida de un sujeto, en los que los niveles anormales de expresión están asociados con una enfermedad, y administrar un compuesto o composición de esta invención a sujetos que se han identificado por tener dicha expresión anormal. La presente Solicitud describe métodos para seleccionar pacientes para tratamiento, que implican determinar la presencia de una mutación génica de Flk-1, Trk-A, y/o Bcr-Abl en una muestra obtenida de un sujeto, en los que dicha mutación está asociada con una enfermedad, y administrar un compuesto o composición de esta invención a sujetos que se han identificado por tener dicha mutación.

La presencia de la mutación se puede determinar convencionalmente, por ejemplo obteniendo células o una muestra de tejido a partir de un sujeto, extrayendo ácido nucleico de ella, determinando la secuencia génica o estructura de un gen diana (usando, por ejemplo, ARNm, ADNc, ADN genómico, etc.), comparando la secuencia o estructura del gen diana con la estructura del gen normal, con lo que una diferencia en la secuencia o estructura indica una mutación en el gen en el sujeto. Las mutaciones se pueden determinar usando cualquier método eficaz, por ejemplo comparando mapas de restricción, secuencias nucleotídicas, secuencias de aminoácidos, RFLP, sitios de ADNasa, huellas de metilación de ADN (por ejemplo, patente U.S. n° 6.214.556), sitios de escisión de proteínas, pesos moleculares, movilidades electroforéticas, cargas, movilidad iónica, etc., entre un gen estándar y el gen del

sujeto. También se pueden comparar proteínas. Para llevar a cabo tales métodos, se puede comparar todo o parte del gen o polipéptido. Por ejemplo, si se utiliza secuenciación nucleotídica, se puede secuenciar todo el gen, incluyendo el promotor, los intrones, y exones, o sólo se pueden 5 secuenciar y comparar partes de él, por ejemplo exón 1, exón 2, etc.

La presente Solicitud también describe métodos para evaluar la eficacia de un compuesto o composición de la presente invención para tratar una enfermedad, que 10 comprenden una o más de las siguientes etapas en cualquier orden eficaz, por ejemplo medir la expresión o actividad de VEGFR-2, Trk-A, c-Met o Bcr-Abl en una muestra obtenida de dicho sujeto que ha sido tratado con un compuesto de la presente invención, y determinar los efectos de dicho 15 compuesto sobre dicha expresión o actividad. La etapa de medida se puede llevar a cabo como ya se ha descrito.

Por ejemplo, se pueden retirar muestras de biopsia de pacientes que han sido tratados con un compuesto o 20 composición de la presente invención, y después se pueden estudiar para determinar la presencia y/o actividad de las moléculas de señalización mencionadas. Como se explica anteriormente, niveles reducidos de fosfo-ERK en el tejido canceroso (por ejemplo, comparado con un tejido normal o 25 antes del tratamiento) indican que el compuesto está ejerciendo eficacia *in vivo* y un efecto terapéutico.

La determinación de los efectos de un compuesto o composición de esta invención sobre la expresión o actividad incluye llevar a cabo una etapa de comparación 30 entre una muestra de tejido y un control, u otro tipo de patrón. Los ejemplos de patrones que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, una muestra de tejido antes del tratamiento, una muestra de tejido procedente de un

tejido no afectado o de una región no afectada del tejido afectado (por ejemplo, de una región del tejido que no se transforma, canceroso, etc.), etc. Un patrón también puede ser un valor, o intervalo de valores, que es representativo de niveles normales de expresión que se han establecido para ese marcador. La comparación también se puede hacer entre muestras recogidas de al menos dos puntos de tiempo diferentes durante el régimen de tratamiento con un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, las muestras se pueden recoger de diversos tiempos tras el inicio del tratamiento farmacéutico, y el análisis de la expresión y/o los niveles de actividad se pueden usar para monitorizar el progreso/pronóstico del sujeto, por ejemplo cómo el sujeto responde al régimen farmacéutico. Se puede usar cualquier punto de tiempo, por ejemplo diariamente, dos veces a la semana, semanalmente, cada dos semanas, cada mes, anualmente, una pluralidad de puntos de tiempo (al menos 2, 3, 4, 8, 12, etc.).

La frase "determinar el efecto" indica que el resultado producido por un compuesto o composición se analiza y/o identifica. Se puede identificar cualquier tipo de efecto, por ejemplo cuando la expresión y/o actividad se reduce, disminuye, se regula a la baja, se inhibe, se bloquea, se incrementa, se regula al alza, no cambia, etc.

El método se puede usar para determinar dosis apropiadas y regímenes de dosificación, por ejemplo cuánta cantidad de compuesto o composición de esta invención se ha de administrar y a qué frecuencia se ha de administrar. Monitorizando su efecto sobre las moléculas señalizadoras en el tejido, el médico puede determinar el protocolo de tratamiento apropiado y si está consiguiendo el efecto deseado, por ejemplo en la modulación o inhibición de la ruta de transducción de señales. Por ejemplo, si un

compuesto o composición de esta invención no es eficaz reduciendo las cantidades de un marcador, por ejemplo Flk-1, Trk-A, c-Met, y/o Bcr-Abl, la dosis se puede incrementar en un paciente, o se puede dar más frecuentemente. De forma similar, las dosis y/o frecuencia se pueden reducir cuando se muestra que un compuesto o composición de esta invención es eficaz reduciendo los niveles de Flk-1, Trk-A, c-Met, y/o Bcr-Abl, u otro marcador para la enfermedad. Puesto que un compuesto o composición de esta invención se puede administrar en combinación con otros tratamientos, por ejemplo radiación, quimioterapia, y otros agentes, se puede usar la monitorización del sujeto para evaluar los efectos combinados del régimen de tratamiento en el progreso de la enfermedad.

15 Abreviaturas y Acrónimos

En el primer tema de cada volumen del *Journal of Organic Chemistry* aparece una lista amplia de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos de pericia normal en la técnica; esa lista se presenta típicamente en una tabla titulada Lista Estándar de Abreviaturas.

Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican según la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67^a Ed., 1986-87.

Más específicamente, cuando se usan las siguientes abreviaturas en esta descripción, tienen el siguiente significado:

Abreviaturas

30	RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
	Ac	acetilo
	uma	unidad de masa atómica
	aq	acuoso

	Bu	butilo
	DMSO	dimetilsulfóxido
	ES	electropulverización
	Et	etilo
5	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora(s)
	HEPES	ácido N-(2-hidroxietil)-piperazin-N'-(2-etanosulfónico)
10	HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión
	LC-MS	cromatografía de líquidos - espectrometría de masas acoplada
	M	molar
	m/z	relación de masa a carga
15	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	mg	miligramo
	MHz	megahercio
20	min.	minuto(s)
	ml	mililitro(s)
	mmol	milimol(es)
	mol	mol(es)
	p.f.	punto de fusión
25	RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
	Ph	fenilo
	ppm	partes por millón
	Pr	propilo
	THF	tetrahidrofurano
30	Los porcentajes de rendimientos dados en los siguientes ejemplos se basan en el componente de partida que se usó en la cantidad molar más baja. Los líquidos y disoluciones sensibles al aire y a la humedad se	

transfirieron vía una jeringuilla o cánula, y se introdujeron en las vasijas de reacción a través de un tabique de caucho. Se usaron reactivos y disolventes de grado comercial sin purificación adicional. La expresión
5 "concentrado a presión reducida" o "el disolvente se eliminó a presión reducida" se refiere habitualmente al uso de un evaporador giratorio de Buchi, a aproximadamente 15 mm de Hg. En algunos casos, se usó un evaporador de múltiples muestras centrífugo (por ejemplo, GeneVac Atlas)
10 para la eliminación del disolvente a presión reducida. Todas las temperaturas se dan sin corregir en grados Celsius (°C). La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de 250 µm de gel de sílice 60 A F-254 sobre un soporte de vidrio prerrevestidas.

15 Los espectros de masas de impacto electrónico (EI-MS) se obtuvieron con un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5989A equipado con un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890 con una columna J & W DB-5 (revestimiento de 0,25 µm; 30 m x 0,25 mm). La fuente de iones se mantuvo a 250°C, y
20 los espectros se barrieron a partir de 50-800 uma a 2 s por barrido.

LC-MS: Los espectros de masas por electropulverización con cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC ES-MS) se obtuvieron usando un sistema de
25 HPLC de Gilson, equipado con dos bombas Gilson 306, un automuestreador Gilson 215, un detector de conjunto de diodos Gilson, una columna YMC Pro C-18 (2 x 23 mm, 120 A), y un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Micromass LCZ con ionización por electropulverización con formato de
30 pulverización en forma de z. Los espectros se barrieron desde 120-1000 uma durante 60 segundos. También se adquirió el dato de ELSD (Detector De Luz Dispersada tras la Evaporación) como un canal analógico. Se usó elución en

gradiente con Tampón A como acetonitrilo al 2% en agua con 0,02% de TFA, y Tampón B como agua al 2% en acetonitrilo con 0,02% de TFA a 1,5 ml/min. Las muestras se eluyeron según lo siguiente: 90% de A durante 0,5 minutos, se elevó hasta 95% de B durante 3,5 minutos, y se mantuvo a 95% de B durante 0,5 minutos, y después la columna se devolvió a las condiciones iniciales durante 0,1 minutos. El tiempo total del experimento fue 4,8 minutos.

RMN: Se llevó a cabo la espectroscopía de RMN monodimensional habitual en espectrómetros Varian Mercury-plus de 300/400 MHz. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados obtenidos de Cambridge Isotope Labs, y se transfirieron a tubos de RMN Wilmad de 5 mm de ID. Los espectros se adquirieron a 293 K. Los desplazamientos químicos se registraron en la escala de ppm, y se referenciaron a las señales de los disolventes apropiados, tales como 2,05 ppm para acetona- d_6 , 2,49 ppm para DMSO- d_6 , 1,93 ppm para CD_3CN , 3,30 ppm para CD_3OD , 5,32 ppm para CD_2Cl_2 y 7,26 ppm para $CDCl_3$ para espectros de 1H .
Abreviaturas: br, amplio; s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; ddd, doblete de doblete de dobletes; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete.

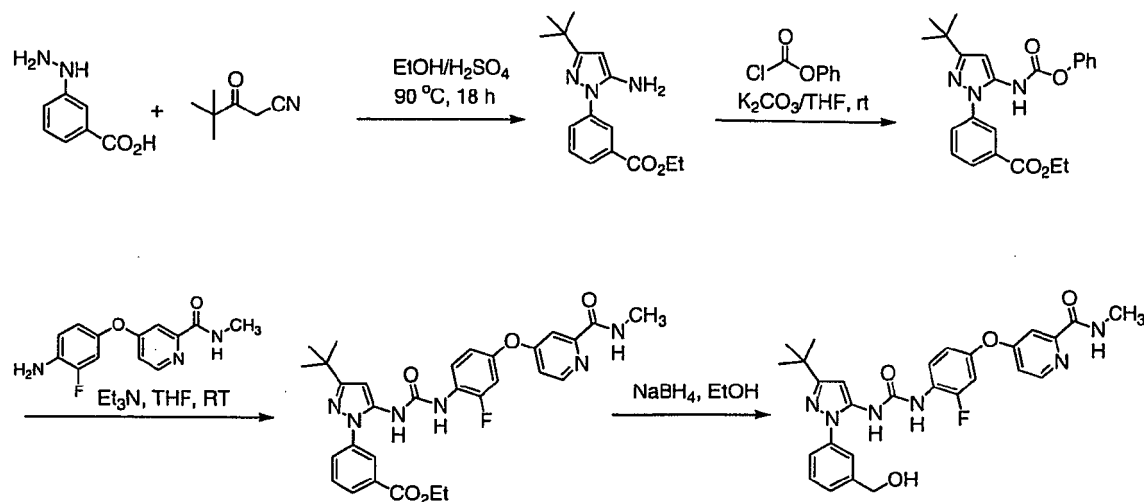
HPLC Preparativa: La HPLC preparativa se llevó a cabo en modo de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo acuoso que contiene 0,5% de TFA, usando típicamente un sistema de HPLC de Gilson equipado con dos bombas Gilson 322, un automuestreador Gilson 215, un detector de conjunto de diodos Gilson, y una columna YMC Pro C-18 (20 x 150 mm, 120 A). Se usó elución en gradiente con Tampón A como agua con 0,1% de TFA, y Tampón B como acetonitrilo con 0,1% de TFA. La muestra se disolvió en MeOH o MeOH/DMSO con concentración de alrededor de 50 mg/ml. El volumen de inyección fue alrededor de 2-3 ml/inyección. La muestra se

eluyó típicamente según lo siguiente: 10-90% de B durante 15 minutos con un caudal de 25 ml/min., un tiempo de mantenimiento de 2 minutos, y nuevamente hasta 10% de B. La fracción o fracciones deseadas se recogieron monitorizando mediante UV a 254 ó 220 nm, y se evaporaron a presión reducida usando un evaporador de múltiples muestras centrífugo GeneVac.

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando los métodos descritos aquí. Los siguientes ejemplos específicos se presentan para ilustrar la invención descrita aquí.

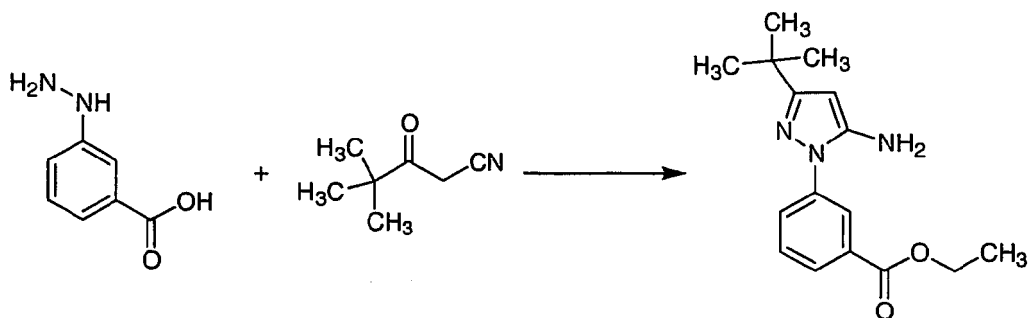
Ejemplo 1

HIDROXI METIL FENIL PIRAZOLIL UREA (4-{4-[(3-terc-Butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridin-2-carboxamida)



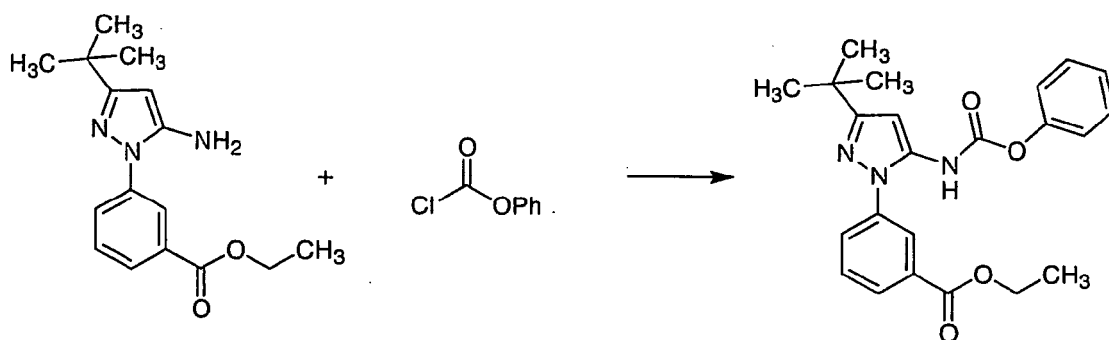
HIDROXI METIL FENIL PIRAZOLIL UREA

Etapa 1. Preparación de 3-(5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo



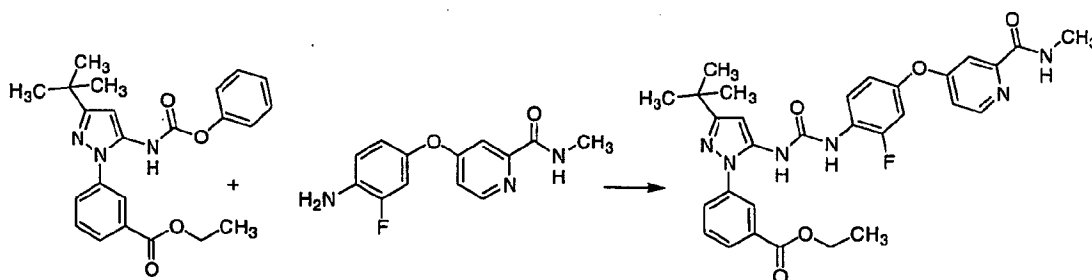
Se añadió cuidadosamente gota a gota ácido sulfúrico (concentrado, 15,7 ml, 295,7 mmoles) a EtOH frío (600 ml) con agitación. A esto, se añadieron ácido 3-
 5 hidrazinobenzoico (45 g, 295,7 mmoles) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (40,7 g, 325,3 mmoles), y después la mezcla se calentó a 90°C durante 48 h. La mayoría del disolvente se evaporó a presión reducida, y la mezcla residual se diluyó con acetato de etilo. La mezcla
 10 resultante se lavó con NaOH 2M enfriado con hielo, seguido de salmuera, y se secó (Na₂SO₄). La disolución se filtró a través de un lecho de gel de sílice, lavando con más acetato de etilo. La evaporación del acetato de etilo y el tratamiento del residuo con diclorometano/hexanos dio el
 15 producto como un sólido cristalino blanquecino (61 g, 71%). MS *m/z* 288,2 (M+H)⁺; masa calc. 287. Tiempo de retención (LC-MS): 2,99 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,16 (m 1H); 7,88 (m, 2H); 7,60 (t, 1H); 5,40 (s, 1H); 5,32 (s, 2H); 4,36 (q, 2H); 1,34 (t, 3H); 1,21 (s, 9H).

20 Etapa 2. Preparación de 3-{3-terc-butil-5-[(fenoxicarbonil)amino]-1H-pirazol-1-il}-benzoato de etilo



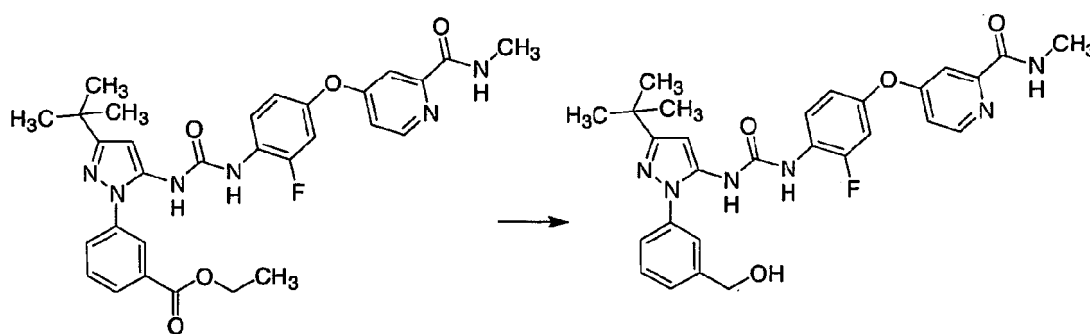
A una mezcla de 3-(5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo (60 g, 208,8 mmoles) y K_2CO_3 (86,6 g, 626,4 mmoles) en THF (1400 ml) se añadió cloroformiato de fenilo (98,1 g, 626,4 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El sólido se separó por filtración, y la mayoría del disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla residual se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera, y después con agua. La capa orgánica se secó entonces, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante recristalización en CH_2Cl_2 /hexanos para dar el producto deseado como un polvo blanco (78,5 g, 92%). MS m/z 408,1 ($M+H$)⁺; masa calc. 407. Tiempo de retención (LC-MS): 3,92 min. RMN ¹H (DMSO- d_6): δ 10,19 (s, ancho, 1H); 8,11 (m, 1H); 7,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,86 (m, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,24 (m, 1H); 7,08 (m, 1H); 6,40 (s, 1H); 4,38 (q, 2H); 1,32 (t, 3H); 1,29 (s, 9H).

Etapa 3. Preparación de 3-(3-terc-butil-5-[[2-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]-oxi}fenil)carbamoil]-amino]-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo



Una disolución de 3-{3-terc-butil-5-[(fenoxicarbonil)amino]-1H-pirazol-1-il}benzoato de etilo (9,36 g, 22,0 mmoles), 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridin-2-carboxamida (5,0 g, 19,1 mmoles; preparada como se describe en Dumas et al., Sol. Int. PCT WO 2004078748 (2004)) y trietilamina (3,87 g, 38,3 mmoles) en THF anhidro (100 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂ más 1% hasta 3% de NH₃ 2M en MeOH), seguido de recristalización en EtOAc/hexanos para dar el producto deseado como un sólido cristalino blanquecino (6,32 g, 57%). MS *m/z* 575,1 (M+H)⁺; masa calc. 574. Tiempo de retención (LC-MS): 3,75 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,97 (m, 1H); 8,89 (m, 1H); 8,80 (m, 1H); 8,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H); 8,16 (t, 1H); 8,06 (m, 1H); 7,99 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,17 (m, 1H); 7,06 (m, 1H); 6,42 (s, 1H); 4,36 (q, 2H); 2,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H); 1,31 (m, 12H).

Etapa 4. Preparación de (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida)



A una disolución fría bien agitada de la metilamida del ácido 4-(4-{3-[5-terc-butil-2-(3-etoxicarbonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-ureido}-3-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico (56 mg, 0,1 mmoles) en etanol (10 ml) se añadió en porciones NaBH₄ (50 mg). Después de 14 h, se añadió

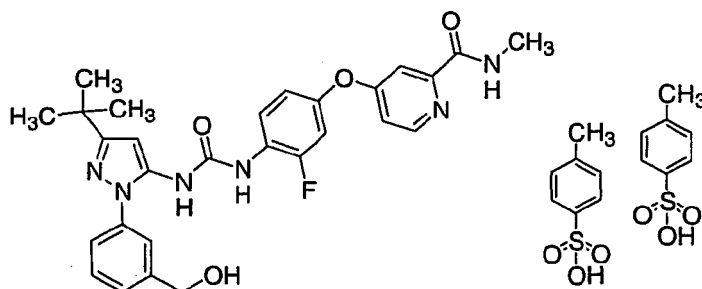
cuidadosamente agua con hielo (10 ml) a la mezcla de reacción. Después, la mayoría del etanol se evaporó a presión reducida. La mezcla residual se trató con disolución de cloruro de amonio acuosa saturada (10 ml), y se extrajo tres veces con diclorometano (50, 25, y 25 ml). El extracto de diclorometano combinado se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice, usando amoníaco 2M al 3-5% en metanol en diclorometano como el eluyente, para producir el producto deseado como un polvo blanco (31 mg, 58%).

Para una síntesis a mayor escala, se siguieron los siguientes procedimientos similares: a una disolución de 3-(3-terc-butil-5-[[2-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]-amino}-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo (11,2 g, 19,5 mmoles) en EtOH se añadió por etapas NaBH₄ como un sólido. La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente toda la noche, y después se paralizó mediante adición gradual de NH₄Cl acuoso. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl ac., seguido de salmuera. La capa orgánica se secó después y se concentró. El producto bruto se purificó entonces mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ más 1 hasta 5% de NH₃ 2M en MeOH), seguido de recristalización en diclorometano/hexanos para dar el producto deseado como un sólido cristalino blanco (8,0 g, 77%). P.f. 160°C; después de recristalización adicional, el producto deseado se obtuvo con p.f. 196°C. MS *m/z* 533,3 (M+H)⁺; masa calc. 532. Tiempo de retención (LC-MS): 3,13 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,02 (s, ancho, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,81 (m, 1H); 8,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 8,21 (t, 1H); 7,51 (m, 2H); 7,39 (m, 3H); 7,32 (m, 1H); 7,17 (m, 1H); 7,06 (m, 1H); 6,40 (s, 1H); 5,36 (t, 1H); 4,59 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H); 2,78 (d, *J* = 4,8

Hz, 3H); 1,27 (s, 9H), Análisis elemental: C 62,92%; H 5,43%; N 15,70%; calculado: C 63,15%; H 5,49%; N 15,78%.

Ejemplo 2

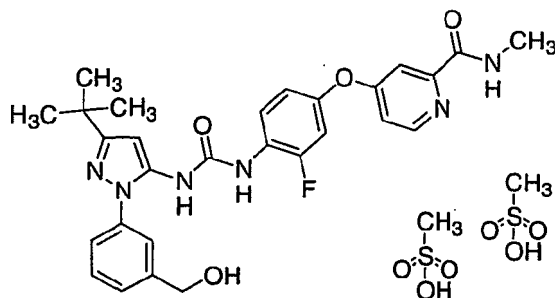
Sal de bis(4-metilbencenosulfonato) de 4-{4-[(3-terc-
5 butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida



A una disolución de (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-
10 (hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida (200 mg, 0,376 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió gota a gota ácido 4-toluenosulfónico monohidratado (143 mg, 0,75 mmoles). El precipitado formado se filtró y se lavó con dioxano,
15 seguido de hexanos. El sólido se recristalizó entonces en dioxano/metanol para dar la sal del producto deseado como un polvo blanco cristalino (115,8 mg, 35%). P.f. 184°C. MS m/z 533,2 (M+H)⁺; Masa calculada: 532. Tiempo de retención (LC-MS): 3,48 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,04 (s, ancho, 1H);
20 8,88 (s, 1H); 8,87 (m, 1H); 8,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H); 8,22 (t, 1H); 7,51 (m, 7H); 7,38 (m, 2H); 7,34 (m, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 4H); 7,07 (m, 1H); 6,40 (s, 1H); 4,58 (s, 2H); 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H); 2,28 (s, 6H); 1,27 (s, 9H).

25 Ejemplo 3

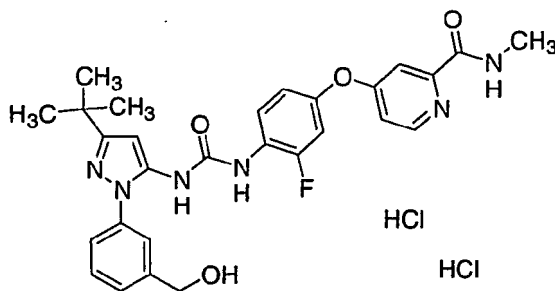
Sal de dimetanosulfonato de 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida



A una disolución de (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)-amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida, 225 mg, 0,42
 5 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió gota a gota ácido 4-metanosulfónico (81 mg, 0,84 mmoles). El precipitado que se formó se filtró y se lavó con dioxano, seguido de hexanos. El sólido se recristalizó entonces en acetona/metanol para dar la sal del producto deseado como
 10 un polvo blanco cristalino (156,7 mg, 51%). P.f. 158°C. MS m/z 533,1 (M+H)⁺; Masa calculada: 532. Tiempo de retención (LC-MS): 3,21 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,04 (s, ancho, 1H); 8,88 (s, 1H); 8,87 (m, 1H); 8,54 (d, J = 6 Hz, 1H); 8,22 (t, 1H); 7,51 (m, 3H); 7,38 (m, 2H); 7,33 (m, 1H); 7,21 (m,
 15 1H); 7,06 (m, 1H); 6,40 (s, 1H); 4,58 (s, 2H); 2,79 (d, J = 5,2 Hz, 3H); 2,35 (s, 6H); 1,27 (s, 9H).

Ejemplo 4

Sal de dihidrocloruro de 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida
 20

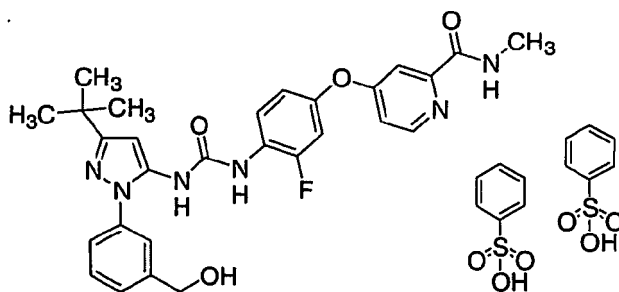


A una disolución de (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-

(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)-amino}-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida, 220 mg, 0,41 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico (30 mg, 0,82 mmoles). El precipitado que se formó se filtró y se lavó con dioxano, seguido de hexanos. El sólido se recristalizó entonces en dioxano/metanol para dar la sal del producto deseado como un polvo blanco (240 mg, 95%). MS m/z 533,3 (M+H)⁺; masa calculada: 532. Tiempo de retención (LC-MS): 3,13 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,10 (s, ancho, 1H); 8,97 (s, 1H); 8,87 (m, 1H); 8,53 (d, J = 5,6 Hz, 1H); 8,21 (t, 1H); 7,50 (m, 3H); 7,39 (m, 2H); 7,33 (m, 1H); 7,20 (m, 1H); 7,06 (m, 1H); 6,39 (s, 1H); 4,58 (s, 2H); 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H); 1,27 (s, 9H).

Ejemplo 5

15 **Sal de bis(bencenosulfonato) de 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida**

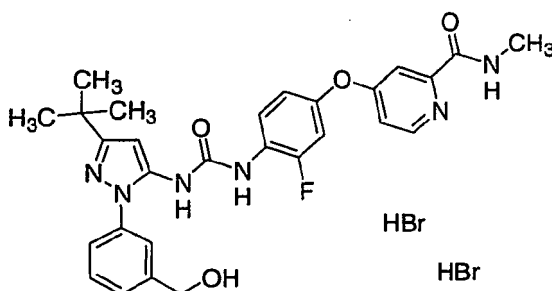


A una disolución de (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)-amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida, 212 mg, 0,40 mmoles) en acetona (5 ml) se añadió gota a gota ácido bencenosulfónico (157 mg, 1,0 mmoles). El precipitado que se formó se filtró y se lavó con acetona, seguido de hexanos, para dar la sal del producto deseado como un polvo blanco cristalino (271,4 mg, 80%). MS m/z 533,5 (M+H)⁺; masa calculada: 532. Tiempo de retención (LC-MS): 3,15 min.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,05 (s, ancho, 1H); 8,88 (m, 2H); 8,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 8,22 (t, 1H); 7,59 (m, 4H); 7,51 (m, 3H); 7,38 (m, 2H); 7,34 (m, 7H); 7,22 (m, 1H); 7,07 (m, 1H); 6,41 (s, 1H); 4,58 (s, 2H); 2,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H); 1,27 (s, 9H).

Ejemplo 6

Disal de bromuro de hidrógeno de la 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida



10

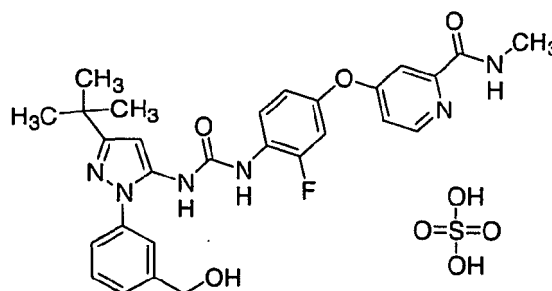
A una disolución de (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)-amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida, 400 mg, 0,751 mmoles) en acetona (5 ml) se añadió gota a gota una disolución de HBr al 48% (1 ml) en agua. El precipitado que se formó se filtró y se lavó con acetona, seguido de hexanos, para dar la sal del producto deseado como un polvo blanco (505 mg, 96,8%). MS *m/z* 533,4 (M+H)⁺; masa calculada: 532. Tiempo de retención (LC-MS): 3,36 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,03 (s, ancho, 1H); 8,89 (m, 2H); 8,53 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H); 8,21 (m, 1H); 7,50 (m, 3H); 7,37 (m, 2H); 7,33 (m, 1H); 7,20 (m, 1H); 7,06 (m, 1H); 6,40 (s, 1H); 4,58 (s, 2H); 2,78 (m, 3H); 1,26 (s, 9H).

20

Ejemplo 7

Sal de hidrogenosulfato de 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida

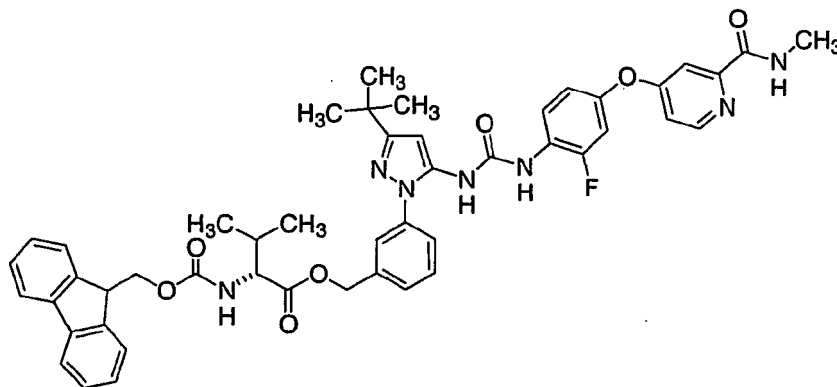
25



A una disolución de (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-
 (hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbamoil)-amino]-3-
 5 fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida, 400 mg, 0,751
 mmoles) en acetona (5 ml) se añadió gota a gota una
 disolución de ácido sulfúrico (500 mg, 5,1 mmoles) en
 acetato de etilo (5 ml). El precipitado que se formó se
 filtró y se lavó con acetona, seguido de hexano, para dar
 la sal del producto deseado como un polvo blanco cristalino
 10 (460 mg, 97%). MS m/z 533,4 (M+H)⁺; masa calculada: 532.
 Tiempo de retención (LC-MS): 3,20 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ
 9,02 (m, 1H); 8,88 (m, 2H); 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,22
 (m, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,42 (m, 1H); 7,37 (m, 2H); 7,32 (m,
 1H); 7,19 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 6,39 (s, 1H); 4,57 (s,
 15 2H); 2,78 (m, 3H); 1,26 (s, 9H).

Ejemplo 8

D-valinato de 3-(3-terc-butil-5-[(2-fluoro-4-[(2-
 (metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino)-1H-
 pirazol-1-il)bencil-N-((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilo



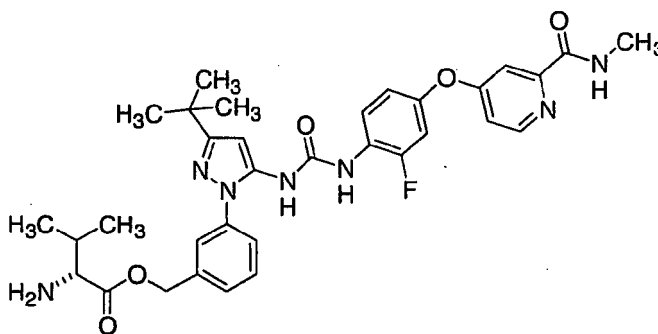
20

A una disolución a temperatura ambiente del ejemplo

1, (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridin-2-carboxamida, (1,00 g, 1,88 mmoles) y carbonato potásico (1,30 g, 9,39 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió cloruro de N-(9-fluorenilmetiloxicarbonil)-D-Valina (Fmoc-D-Val-Cl), (1,34 g, 3,76 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar toda la noche. El material bruto se concentró y se purificó vía cromatografía en columna (CH₂Cl₂:NH₃ 2M en MeOH, 99:1 hasta 10 97:3) para producir 1,20 g (75%) del producto deseado como un polvo blanco. MS *m/z* 854,4 (M+H)⁺; Tiempo de retención (LC-MS): 4,59 min.

Ejemplo 9

D-valinato de 3-(3-terc-butil-5-{[(2-fluoro-4-{[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)-carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-il)bencilo

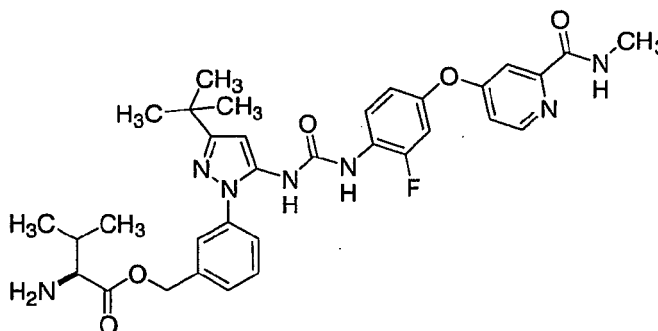


Una disolución del ejemplo 8, valinato de 3-(3-terc-butil-5-[(2-fluoro-4-[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxifenil)-carbamoil]amino-1H-pirazol-1-il)bencil-N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)-carbonilo], (1,10 g, 1,29 mmoles) en piperidina (0,16 ml)/DMF (9,17 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (3x). La 25 capa orgánica combinada se secó y se concentró. El material bruto se purificó vía TLC prep. (CH₂Cl₂:NH₃ 2M en MeOH, 97:3) para producir 0,48 g (59%) del producto deseado como

un polvo blanco. MS m/z 632,2 (M+H)⁺; Tiempo de retención (LC-MS): 2,73 min.

Ejemplo 10

L-valinato de 3-(3-terc-butil-5-[[2-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi]-fenil)carbamoil]amino]-1H-pirazol-1-il)bencilo



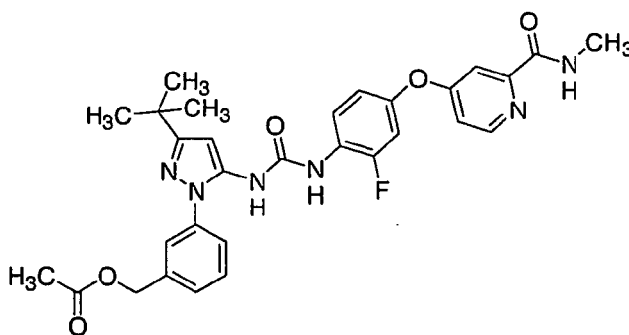
Etapa 1: A una disolución a 0°C del Ejemplo 1, (4-{4-[[3-terc-butil-1-[3-(hidroxil-metil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbamoil]amino]-3-fluorofenoxi}-N-metil-piridin-2-carboxamida (0,200 g, 0,38 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (0,05 g, 0,38 mmoles), y Fmoc-L-Val-Cl (0,13 g, 0,38 mmoles) en cloroformo (6 ml) se añadió hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarboxiimida (0,11 g, 0,56 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 72 h. El material bruto se concentró y se purificó vía TLC prep. (CH₂Cl₂:NH₃ 2M en MeOH, 97:3) para producir 0,24 g (74%) de L-valinato de 3-(3-terc-butil-5-[[2-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi-fenil)-carbamoil]amino]-1H-pirazol-1-il)bencil-N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)-carbonilo] como un polvo blanco. MS m/z 854,3 (M+H)⁺; Tiempo de retención (LC-MS): 4,08 min.

Etapa 2: Una disolución de L-valinato de 3-(3-terc-butil-5-[[2-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxifenil)-carbamoil]amino]-1H-pirazol-1-il)bencil-N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)-carbonilo] (0,20 g, 0,23 mmoles) en

piperidina (0,26 ml)/DMF (15 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (3x). La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El material
 5 bruto se purificó vía TLC prep. (CH₂Cl₂:NH₃ 2M en MeOH, 97:3) para producir 0,11 g (76%) del producto deseado como un polvo blanco. MS *m/z* 632,2 (M+H)⁺; Tiempo de retención (LC-MS): 3,11 min.

Ejemplo 11

10 **Acetato de 3-(3-*terc*-butil-5-((2-fluoro-4-([2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi)-fenil)carbamoil]amino)-1H-pirazol-1-il)bencilo**

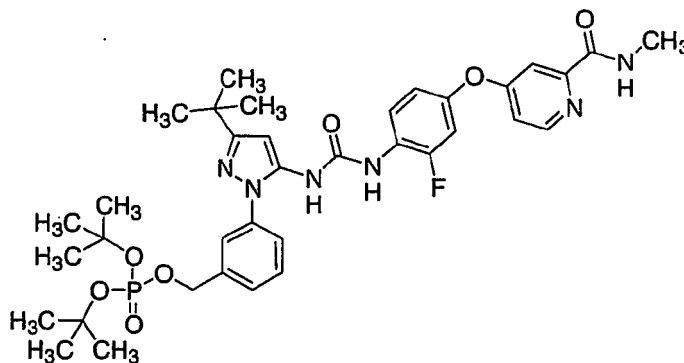


A una disolución a 0°C del ejemplo 1, (4-{4-[(3-
 15 *terc*-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbamoil]amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida, (1,00 g, 1,88 mmoles) en diclorometano (15 ml) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,15 ml, 2,07 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0°C durante
 20 1 h. La mezcla de reacción se paralizó con agua, y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El material bruto se purificó vía cromatografía en columna (CH₂Cl₂:NH₃ 2M en MeOH, 97:3) para producir 0,32 g (30%) del producto deseado como un polvo blanco. MS *m/z*
 25 575,1 (M+H)⁺; Tiempo de retención (LC-MS): 3,55 min.

Ejemplo 12

3-(3-*terc*-Butil-5-[(2-fluoro-4-(2-

(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}-1H-
pirazol-1-il)bencilfosfato de di-*terc*-butilo

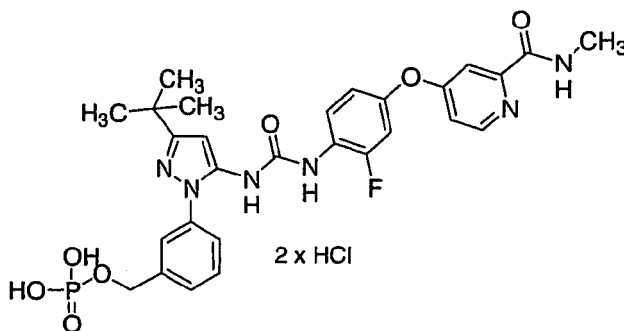


A una disolución a temperatura ambiente de 1-H-
5 tetrazol (0,45 M en acetonitrilo, 56 ml, 25,3 mmoles, el
disolvente se eliminó a vacío antes de usarlo) en
tetrahidrofurano (100 ml) se añadió el ejemplo 1, (4-{4-
[({3-*terc*-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-
il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-*N*-metilpiridin-2-
10 carboxamida, (5,00 g, 9,39 mmoles) y *N,N*-
dietilfosforamidito de di-*t*-butilo (2,11 g, 8,45 mmoles).
La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente
durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta
-40°C, y se añadió una suspensión de ácido *m*-
15 cloroperoxibenzoico (85% en CH₂Cl₂, 2,74 g, 12,2 mmoles),
manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 0°C.
La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura
ambiente, y se dejó agitar durante 10 min., y después se
añadió una disolución de NaHSO₃ acuosa (10%, 40 ml).
20 Después de agitar durante 1 h adicional a temperatura
ambiente, la reacción se transfirió a un embudo de
separación y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó
con NaHCO₃ (2 x 50 ml), se secó (NaSO₄) y se concentró. El
material bruto se purificó vía cromatografía en columna
25 (CH₂Cl₂:NH₃ 2M en MeOH, 98:2), seguido de recristalización
(CH₂Cl₂/hexanos) para producir 3,57 g (52%) del producto

deseado como un material cristalino blanco. MS m/z 724,9
(M+H)⁺; Tiempo de retención (LC-MS): 3,74 min.

Ejemplo 13

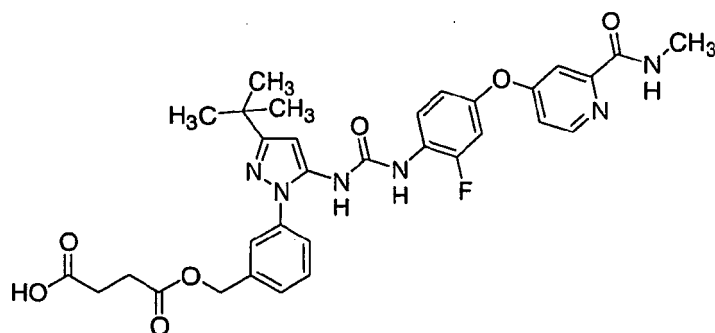
Dihidrocloreto de dihidrogenofosfato de 3-(3-*terc*-butil-5-
5 {[(2-fluoro-4-{[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}-
fenil)carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-il)bencilo



A una disolución a temperatura ambiente del ejemplo
12, 3-(3-*terc*-butil-5-[[2-(4-fluoro-4-
10 (metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi)fenil)carbamoil]amino}-1H-
pirazol-1-il)bencilfosfato de di-*terc*-butilo, (0,45 g, 0,62
mmoles) en dioxano (12 ml) se añadió lentamente HCl/dioxano
(4M, 4 ml, 16 mmoles). Se formó un precipitado blanco, y la
suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La
15 mezcla de reacción se diluyó con éter (20 ml), y se
recogieron los sólidos. Los sólidos resultantes se lavaron
con éter, seguido de hexanos, para producir 0,40 g (94%)
del producto deseado como un polvo blanco. MS m/z 612,9
(M+H)⁺; Tiempo de retención (LC-MS): 3,05 min.

20 **Ejemplo 14**

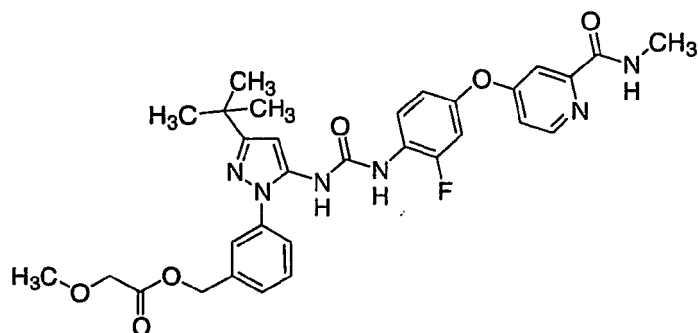
Ácido 4-[[3-(3-*terc*-butil-5-[[2-(4-fluoro-4-
(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi)-fenil)carbamoil]amino}-
1H-pirazol-1-il)bencil]oxi]-4-oxobutanoico



A una disolución a temperatura ambiente del ejemplo 1, (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida, (0,45 g, 0,85 mmoles) en tetrahidrofurano (43 ml) se añadió anhídrido succínico (0,10 g, 1,00 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se trituró con hexanos. El polvo blanco resultante se filtró y se lavó con hexanos. Los sólidos se redisolviéron en EtOAc, se lavaron con disolución de cloruro de amonio acuosa sat. (2 x 15 ml), se secaron (NaSO₄) y se concentraron para producir 0,49 g (91%) de producto puro. MS *m/z* 633,1 (M+H)⁺; Tiempo de retención (LC-MS): 3,29 min.

Ejemplo 15

Metoxiacetato de 3-(3-terc-butil-5-[(2-fluoro-4-{2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino)-1H-pirazol-1-il)bencilo



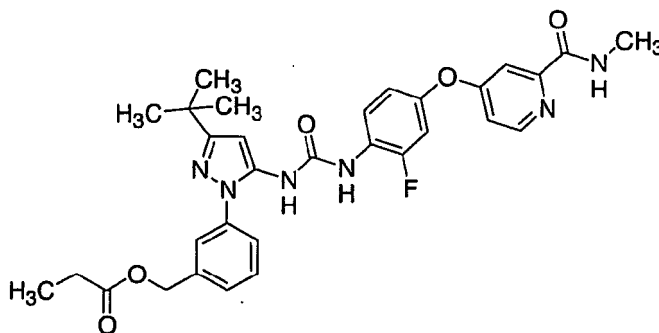
20

A una disolución a 0°C del ejemplo 1, (4-{4-[(3-

terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida, (0,15 g, 0,28 mmoles) en diclorometano (1,5 ml)/piridina (0,5 ml) se añadió gota a gota cloruro de metoxiacetilo (0,03 ml, 0,34 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se dejó agitar durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso sat. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El material bruto se purificó vía cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH, 100% de CH₂Cl₂ hasta 98,5:1,5) para producir 0,16 g (96%) del producto deseado como un sólido blanco. MS m/z 605,1 (M+H)⁺; Tiempo de retención (LC-MS): 3,44 min.

Ejemplo 16

15 **Propionato de 3-(3-terc-butil-5-{[(2-fluoro-4-{[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-il)bencilo**

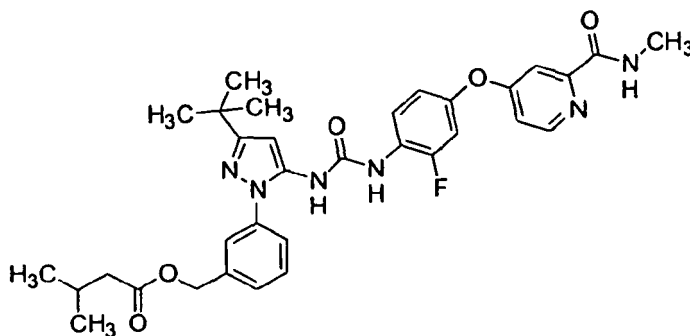


A una disolución a temperatura ambiente del ejemplo 1, (4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida, (0,20 g, 0,38 mmoles) y carbonato potásico (0,26 g, 1,88 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota cloruro de propionilo (0,05 ml, 0,56 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. El material bruto se concentró y se purificó vía TLC prep.

(CH₂Cl₂:NH₃ 2M en MeOH, 97:3) para producir 0,09 g (42%) del producto deseado como un polvo blanco. MS *m/z* 589,1 (M+H)⁺; Tiempo de retención (LC-MS): 3,68 min.

Ejemplo 17

- 5 **3-Metilbutanoato de 3-(3-*terc*-butil-5-((2-fluoro-4-{[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-il)bencilo**



A una disolución a 0°C del ejemplo 1, (4-{4-[(3-
10 *terc*-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-
il]carbamoil]amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-
carboxamida, (0,10 g, 0,19 mmoles) en diclorometano (1,0
ml)/piridina (0,3 ml) se añadió gota a gota cloruro de 3-
metilbutanonilo (0,02 ml, 0,23 mmoles). La mezcla de
15 reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y
se dejó agitar durante 72 h. La mezcla de reacción se
diluyó con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso sat. La capa
orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se
concentró. El material bruto se purificó vía cromatografía
20 en columna (CH₂Cl₂:MeOH, 100% de CH₂Cl₂ hasta 98,5:1,5) para
producir 0,02 g (18%) del producto deseado como un sólido
blanco. MS *m/z* 617,3 (M+H)⁺; Tiempo de retención (LC-MS):
3,89 min.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

25 A fin de que esta invención se comprenda mejor, se
exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son con
fines ilustrativos.

La demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención se puede lograr a través de ensayos *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo*, que son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la actividad de los compuestos de la presente invención, se pueden usar los siguientes ensayos.

Ejemplos de Ensayos Biológicos

Ensayo bioquímico de Flk-1 (VEGFR-2 murino)

Este ensayo se realizó en placas opacas de 96 pocillos (Costar 3915), en el formato de TR-FRET. Las condiciones de reacción fueron como siguen: 10 μ M de ATP, 25 nM de poly GT-biotina, 2 nM de anticuerpo anti-fosfo-Tyr marcado con Eu (PY20 Perkin Elmer), 10 nM de APC (Perkin Elmer), 7 nM de Flk-1 (dominio de cinasa), 1% de DMSO, 50 mM de HEPES pH 7,5, 10 mM de $MgCl_2$, 0,1 mM de EDTA, 0,015% de BRIJ, 0,1 mg/ml de BSA, 0,1% de mercaptoetanol. La reacción se inició al añadir enzima. El volumen de reacción final en cada pocillo fue 100 μ l. Las placas se leyeron tanto a 615 como 665 nm en un contador Perkin Elmer Victor V Multilabel a alrededor de 1,5-2,0 horas después del inicio de la reacción. La señal se calculó como una relación: (665 nm / 615 nm) * 10000 para cada pocillo.

Ensayo Bioquímico de c-Met

Para el ensayo bioquímico de c-Met, se usó el formato de ELISA. Este ensayo usa en placas de 96 pocillos la c-Met recombinante humana que contiene el dominio de cinasa intracelular (956 a 1390 aminoácidos) marcada con HIS C-terminal. En este ensayo se usaron placas de 96 pocillos (Costar # 9018) revestidas con poly(GluTyr) (Sigma # P0275). El sustrato de poly(GluTyr) revestido sobre la placa se fosforiló en un volumen de reacción de 100 μ l con 2 nM de proteína c-Met en un tampón de ensayo 50 mM de

HEPES pH 7,0, 5 mM de MnCl_2 , 0,1% de BSA, 0,5 mM de ortovanadato de sodio, 0,1% de β -mercaptoetanol), con 0,2 μM de ATP (Sigma #A7699). Se añadieron 2 μl de compuestos como una curva de 8 puntos de dosis de IC_{50} que oscila
5 desde 10 μM hasta 128 pM a una concentración final de 1% de DMSO. Después de 25 minutos de incubación, la reacción del ensayo se detuvo con 25 μl de EDTA 100 mM. Las placas se lavaron entonces, y los pocillos se trataron con 100 μl de anticuerpo anti-4G10-HRP 80 ng/ml (Upstate #16-105) durante
10 1 h. Las placas se lavaron una última vez, y se desarrollaron con 100 μl de 3,3',5,5'-TMB (Sigma #T8665), y se paralizaron con 100 μl de HCl 1 M. Las placas se leyeron en un lector de placas Victor 2 (Perkin Elmer), y se realizó el análisis y cálculo de IC_{50} usando un software
15 propio.

Ensayo Bioquímico de Bcr-Abl de tipo salvaje y del mutante T315I

Se incubó Bcr-Abl cinasa de tipo salvaje o Bcr-Abl-T315I mutante (0,17 nM) con Proteína Básica de Mielina (MBP, 2 μM) en tampón de ensayo que contiene 50 mM de Tris
20 pH 7,5, 10 mM de MgCl_2 , 1 mM de EGTA, 2 mM de DTT, 50 μM de ATP y 0,4 μCi de ^{33}P -ATP. Se añadieron compuestos de ensayo a concentraciones variables (concentración final de DMSO = 1%) antes de la adición de ATP. La mezcla de reacción se
25 incubó durante 1 hora a 32°C. La reacción se detuvo entonces por adición de ácido fosfórico (concentración final = 1%), y las muestras se transfirieron a esteras de filtro y se leyeron en un lector de placas beta. La inhibición de la fosforilación de MBP por Bcr-Abl-wt o Bcr-Abl-T315I se analizó usando un ajuste de 4 parámetros y un
30 software propio.

El ejemplo 1 mostró $\text{IC}_{50} < 500$ nM en ensayos

bioquímicos para Flk-1, c-Met, Bcr-Abl de tipo salvaje y T315I Bcr-Abl mutante. Los ejemplos 9, 10, 11, 14, 15 y 16 mostraron una $IC_{50} < 1 \mu M$ en ensayos bioquímicos para Flk-1, c-Met, Bcr-Abl de tipo salvaje y T315I Bcr-Abl mutante, y los ejemplos 8, 12 y 17 mostraron una $IC_{50} < 20 \mu M$ en ensayos bioquímicos para c-Met, y T315I Bcr-Abl.

Ensayo de proliferación de células tumorales in vitro

El ensayo de proliferación de células tumorales adherentes, usado para evaluar los compuestos de la presente invención, implica una lectura denominada Cell Titre-Glo, desarrollado por Promega (Cunningham, BA "A Growing Issue: Cell Proliferation Assays Modern kits ease quantification of cell growth" The Scientist 2001, 15(13), 26; y Crouch, SP et al., "The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity" Journal of Immunological Methods 1993, 160, 81-88). Se cultivaron células H460 (carcinoma pulmonar, adquiridas de ATCC) en placas de 96 pocillos a 3000 células/pocillo en medio completo con suero fetal de ternero al 10%, y se incubaron 24 horas a 37°C. Veinticuatro horas después de cultivar en placas, se añadieron compuestos de ensayo a lo largo de un intervalo de concentración final de 10 nM a 20 μM en diluciones en serie a una concentración final de DMSO de 0,2%. Las células se incubaron durante 72 horas a 37°C en medio de crecimiento completo tras la adición del compuesto de ensayo. En el día 4, usando un kit de ensayo Cell Titer Glo Luminescent® de Promega, las células se lisaron y se añadieron 100 microlitros de mezcla de sustrato/tampón a cada pocillo, se mezclaron y se incubaron a temperatura ambiente durante 8 minutos. Las muestras se leyeron en un luminómetro, para medir la cantidad de ATP presente en los lisados celulares procedentes de cada pocillo, que

corresponde al número de células viables en ese pocillo. Los valores leídos a una incubación de 24 horas se restaron como el Día 0. Para la determinación de los valores de IC_{50} , se usó un análisis de regresión lineal para
5 determinar la concentración de fármaco que da como resultado una inhibición del 50% de la proliferación celular usando este formato de ensayo. Este protocolo se aplicó a diferentes estirpes celulares de interés, que incluyen, pero no se limitan a, CAKI-1, MKN45, HCC2998,
10 K562, H441, K812, MEG01, SUP15, HCT116, BaF3-Abl(wt) y BaF3-Abl(T315I).

El ejemplo 1 y sus derivados (ejemplos 9, 11, 12, 13, y 14) mostraron propiedades antiproliferativas ($IC_{50} < 5 \mu M$) en una o más estirpes celulares de interés. Las
15 estirpes celulares de interés incluyen, pero no se limitan a, CAKI-1, MKN45, HCC2998, K562, H441, K812, MEG01, SUP15, HCT116, BaF3-Abl(wt) y BaF3-Abl(T315I).

La Tabla 1 ilustra los resultados de los ensayos de proliferación celular para diversas estirpes celulares BaF3
20 (que expresan diferentes formas de Bcr-Abl, incluyendo la forma de tipo salvaje), y K562 (una estirpe celular humana que expresa Bcr-Abl de tipo salvaje). Es de particular interés que BaF3-Abl(T315I), BaF3-Abl(E255K), BaF3-Abl(M351T), y BaF3-Abl(Y253F) son tipos celulares que
25 expresan mutaciones de Bcr-Abl resistentes a Imatinib que se han observado en pacientes. Se proporcionan datos para el ejemplo 1. Para la estirpe celular parental de BaF3 que no expresa Bcr-Abl, se determinaron valores de IC_{50} de la proliferación celular mayores que $3 \mu M$ para el ejemplo 1.

30 Tabla 1. Valores de IC_{50} (M) de la proliferación celular para diversas estirpes celulares que expresan formas de tipo salvaje y mutantes de Bcr-Abl tratadas con el ejemplo 1.

TABLA 1

Tipo de célula	IC ₅₀ (M) de la proliferación celular
K562	1,58E-09
BaF3-Abl(wt)	3,84E-09
BaF3-Abl(T315I)	3,41E-08
BaF3-Abl(E255K)	5,03E-08
BaF3-Abl(M351T)	8,11E-09
BaF3-Abl(Y253F)	5,64E-09

Los ejemplos 9, 11, 12, 13 y 14 mostraron IC₅₀ < 10 μM en el ensayo de proliferación celular de BaF3-Abl(M351T).

Se cree que un experto en la técnica, usando la información anterior y la información disponible en la técnica, puede utilizar la presente invención en toda su extensión. Debería ser manifiesto para una persona de pericia normal en la técnica que se pueden hacer a esta invención cambios y modificaciones. Los encabezamientos tópicos expuestos anteriormente y más abajo son meramente una guía en la que se puede encontrar cierta información en la solicitud, pero no pretenden ser la única fuente en la solicitud en la que se pueda encontrar información sobre tal tópico.

La presente invención también comprende los siguientes apartados:

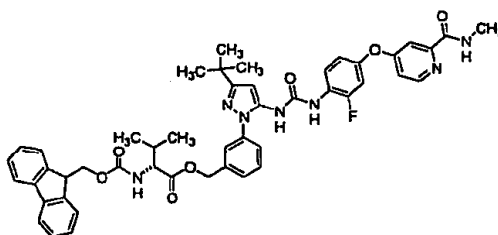
Apartado 1. Un compuesto que es 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un metabolito del mismo, un solvato del mismo, un hidrato del mismo, un profármaco del mismo, o un polimorfo del mismo o una forma diastereoisómera de una

sal o profármaco del mismo, tanto como un estereoisómero aislado o en una mezcla de estereoisómeros.

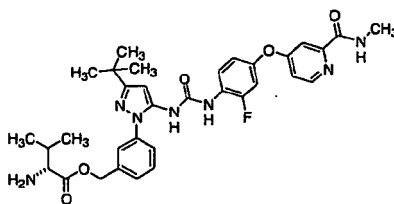
5 Apartado 2. Un compuesto del apartado 1, que es un profármaco de 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida.

Apartado 3. Un compuesto del apartado 2, en el que el profármaco es

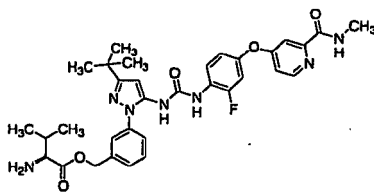
10 a) D-valinato de 3-(3-terc-butil-5-[(2-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino)-1H-pirazol-1-il)bencil-N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilo] de la fórmula:



15 b) D-valinato de 3-(3-terc-butil-5-[(2-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino)-1H-pirazol-1-il)bencilo de la fórmula:

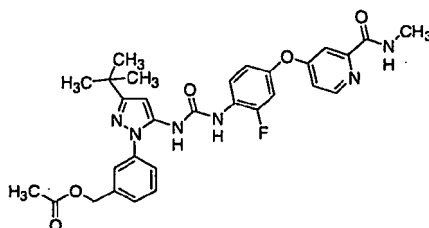


20 c) L-valinato de 3-(3-terc-butil-5-[(2-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino)-1H-pirazol-1-il)bencilo de la fórmula:



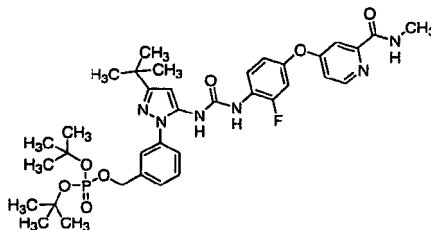
d) acetato de 3-(3-terc-butil-5-{[(2-fluoro-4-{[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-il)encilo de la fórmula:

5



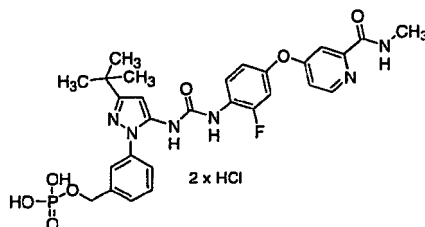
e) fosfato de 3-(3-terc-butil-5-{[(2-fluoro-4-{[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-il)encilo y di-terc-butilo de la fórmula:

10



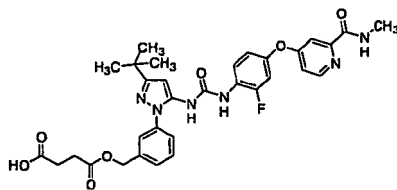
f) dihidrocloruro de dihidrogenofosfato de 3-(3-terc-butil-5-{[(2-fluoro-4-{[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-il)encilo de la fórmula:

15

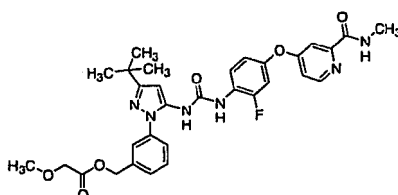


g) ácido 4-{[3-(3-terc-butil-5-{[(2-fluoro-4-{[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-

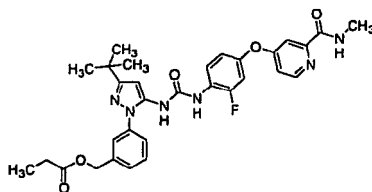
il)benzil]oxi}-4-oxobutanoico de la fórmula:



h) metoxiacetato de 3-(3-terc-butil-5-[[2-(2-fluoro-4-
 5 {2-(metilcarbamoil)piridin-4-
 il]oxi}fenil)carbamoil}amino]-1H-pirazol-1-il)encilo
 de la fórmula:

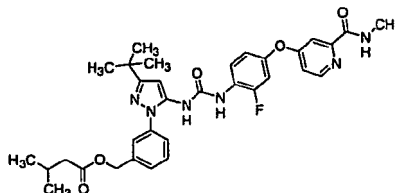


i) propionato de 3-(3-terc-butil-5-[[2-(2-fluoro-4-
 10 {2-(metilcarbamoil)piridin-4-
 il]oxi}fenil)carbamoil]amino]-1H-pirazol-1-il)encilo
 de la fórmula:



o

j) 3-metilbutanoato de 3-(3-terc-butil-5-[[2-
 15 fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-
 il]oxi}fenil)carbamoil]amino]-1H-pirazol-1-il)encilo
 de la fórmula:



Apartado 4. Un compuesto del apartado 1, que es una sal
 20 de 4-{4-[[3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-
 pirazol-5-il]carbamoil]amino]-3-fluorofenoxi}-N-

metilpiridina-2-carboxamida.

Apartado 5. Un compuesto del apartado 2, en el que la sal es

- 5 a) sal de bis(4-metilbenceno-sulfonato) de 4-{4-
 [({3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-
 pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-
 metilpiridina-2-carboxamida,
- 10 b) sal de dimetano-sulfonato de 4-{4-[(3-terc-
 butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-
 il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-
 metilpiridina-2-carboxamida,
- 15 c) sal de dihidrocloruro de 4-{4-[(3-terc-butil-1-
 [3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)-
 amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-
 carboxamida,
- d) sal de bis(benceno-sulfonato) de 4-{4-[(3-terc-
 butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-
 il}carbamoil)-amino]-3-fluorofenoxi}-N-
 metilpiridina-2-carboxamida,
- 20 e) disal de bromuro de hidrógeno de 4-{4-[(3-terc-
 butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-
 il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-
 metilpiridina-2-carboxamida, o
- 25 f) sal de hidrogenosulfato de 4-(4-[(3-terc-butil-
 1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-
 il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-
 metilpiridina-2-carboxamida,

Apartado 6. Una composición farmacéutica que comprende:

- 30 un compuesto que es 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-
 (hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-
 il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-
 2-carboxamida, una sal farmacéuticamente aceptable
 del mismo, un metabolito del mismo, un solvato del

mismo, un hidrato del mismo, un profármaco del mismo, o un polimorfo del mismo o una forma diastereoisómera de una sal o profármaco del mismo, ya sea como un estereoisómero aislado o en una
5 mezcla de estereoisómeros, y un vehículo fisiológicamente aceptable.

Apartado 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto del apartado 3, y un vehículo fisiológicamente aceptable.

10 Apartado 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto del apartado 5, y un vehículo fisiológicamente aceptable.

Apartado 9. Un método para tratar trastornos hiperproliferativos, que comprende administrar a un
15 mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto del apartado 1.

Apartado 10. Un método para tratar trastornos hiperproliferativos, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente
20 eficaz de un compuesto del apartado 6.

Apartado 11. Un método según el apartado 10, en el que dicho trastorno hiperproliferativo es cáncer.

Apartado 12. Un método según el apartado 11, en el que dicho cáncer es cáncer de mama, de las vías
25 respiratorias, de cerebro, de órganos reproductores, del tubo digestivo, del aparato urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de cabeza y/o cuello, de la glándula tiroides, de la glándula paratiroides, y/o sus metástasis distantes.

30 Apartado 13. Un método según el apartado 11, en el que dicho cáncer es linfoma, sarcoma, o leucemia.

Apartado 14. Un método según el apartado 12, en el que dicho cáncer de mama es carcinoma canalicular invasivo,

carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma canalicular in situ, y carcinoma lobulillar in situ; dicho cáncer del aparato respiratorio es carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico, adenoma bronquial o blastoma pleuropulmonar;

5 dicho cáncer cerebral es un tumor del tronco encefálico, glioma hipoftálmico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral, meduloblastoma,

10 ependimoma, tumor neuroectodérmico o pineal; dicho tumor de los órganos reproductivos masculinos es cáncer de próstata o testicular; dicho tumor de los órganos reproductivos femeninos es

15 cáncer endometrial, de cuello uterino, ovárico, vaginal, vulvar, o sarcoma del útero; dicho cáncer del tubo digestivo es anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado, y de las glándulas salivares;

20 dicho cáncer del aparato urinario es de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter o uretral; dicho cáncer ocular es melanoma o retinoblastoma intraocular; dicho cáncer hepático es carcinoma hepatocelular,

25 carcinomas de hepatocitos con o sin variante fibrolaminar, colangiocarcinoma o colangiocarcinoma hepatocelular mixto; dicho cáncer de piel es carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de

30 células de Merkel, y cáncer de piel no melanómico; dicho cáncer de cabeza y cuello es cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labios y de la cavidad oral;

dicho linfoma es linfoma relacionado con SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células T cutáneo, enfermedad de Hodgkin, o linfoma del sistema nervioso central;

5 dichos sarcomas son sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rabdomiosarcoma;

dicha leucemia es leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, y leucemia de célula pilosa.

10

Apartado 15. Un método para tratar trastornos angiogénicos, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto del apartado 1.

15 Apartado 16. Un compuesto del apartado 6, que incluye además un agente anti-hiperproliferativo.

Apartado 17. Una composición del apartado 16, en la que dicho agente anti-hiperproliferativo es epotilina o su derivado, irinotecán, raloxifeno o topotecán.

20 Apartado 18. Una composición del apartado 6, que incluye además un agente farmacéutico adicional.

Apartado 19. Una composición del apartado 18, en la que dicho agente farmacéutico adicional es aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BCG o TICE BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato

25

30 sódico de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina,

clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido
 clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina,
 dactinomicina, DaunoXome, decadron, fosfato de
 5 decadron, delestrogen, denileucin diftitox, depo-
 medrol, deslorelina, dexrazoxano, dietilestilbestrol,
 diflucan, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina,
 dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend,
 epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatino,
 ergamisol, estrace, estradiol, fosfato sódico de
 10 estramustina, etinil estradiol, etiol, ácido
 etidrónico, etopofós, etopósido, fadrozol, farston,
 filgrastim, finasterida, fligrastim, floxuridina,
 fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-
 fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU),
 15 fluoximesterona, flutamida, formestano, fosteabina,
 fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina,
 gentuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetron
 HCl, histrelina, hycamtin, hidrocortona, eritro-
 hidroxinoniladenina, hidroxiiurea, ibritumomab tiuxetan,
 20 idarubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón-
 alfa 2, interferón alfa-2A, interferón alfa-2B,
 interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón
 beta, interferón gamma-1a, interleucina-2, intrón A,
 iressa, irinotecan, kytril, sulfato de lentinano,
 25 letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de
 leuprolida, levamisol, sal cálcica del ácido
 levofolínico, levothroid, levoxilo, lomustina,
 lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina,
 acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol,
 30 melfalán, menest, 6-mercaptopurina, Mesna, metotrexato,
 metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C,
 mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Myocet, nedaplatino,
 neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-

631570, OCT-43, octreotida, ondansetrón HCl, orapred,
 oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa,
 Pegasys, pentostatina, picibanilo, pilocarpina HCl,
 pirarubicina, plicamicina, porfimer sodio,
 5 prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina,
 procarbazona, procrit, raltitrexed, rebif, etidronato
 de renio-186, rituximab, roferon-A, romurtida, salagen,
 sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran,
 sobuzoxano, solumedrol, ácido esparfósico, terapia con
 10 células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89,
 sintroid, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina,
 tastolactona, taxotere, teceleucina, temozolomida,
 tenipósido, propionato de testosterona, testred,
 tioguanina, tiotepa, tirotropina, ácido tiludrónico,
 15 topotecan, toremifeno, tositumomab, trastuzumab,
 treosulfan, tretinoína, trexall, trimetilmelamina,
 trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de
 triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona,
 vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina,
 20 virulizina, zinecard, zinostatin stimalamer, zofran,
 ABI-007, acolbifeno, actimmune, affinitak,
 aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano,
 atrasentan, BAY 43-9006 (sorafenib), avastina, CCI-779,
 CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de
 25 ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC,
 dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecan,
 fenretinida, dihidrocloruro de histamina, implante de
 hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido
 ibandrónico, interferón gamma, intrón-PEG, ixabepilona,
 30 hemocianina de lapa californiana, L-651582, lanreotida,
 lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno,
 minodronato, MS-209, liposomal MTP-PE, MX-6,
 nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed,

oblimersen, onco-TCS, osidem, poliglutamato de
paclitaxel, pamidronato disódico, PN-401, QS-21,
quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-cis-
retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067,
5 tarceva, taxoprexina, timosina alfa 1, tiazofurina,
tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno,
TransMID-107R, valsopodar, vapreotida, vatalanib,
verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico, o
sus combinaciones.

10

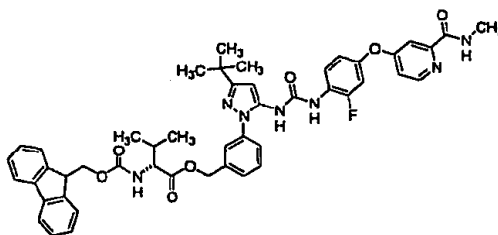
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un metabolito del mismo, un solvato del mismo, un hidrato del mismo, un profármaco del mismo, o un polimorfo del mismo o una forma diastereoisómera de una sal o profármaco del mismo, tanto como un estereoisómero aislado o en una mezcla de estereoisómeros, en el que dicho metabolito es un derivado de 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida en el que (a) uno o más de los nitrógenos están sustituidos con un grupo hidroxilo, (b) el grupo metilamida está desmetilado, o/y (c) el átomo de nitrógeno del grupo piridina está en la forma de óxido o tiene un sustituyente hidroxilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que es un profármaco de 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida.

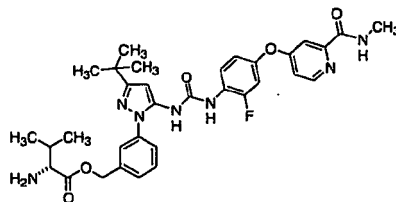
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el profármaco es

a) D-valinato de 3-(3-terc-butil-5-[(2-fluoro-4-{2-(metilcarbamoil)piridin-4-il}oxi)fenil)carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-il)bencil-N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilo] de la fórmula:

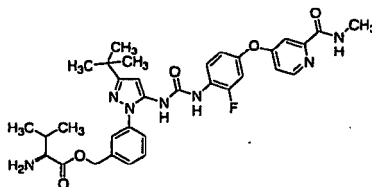


b) D-valinato de 3-(3-terc-butil-5-[(2-fluoro-4-

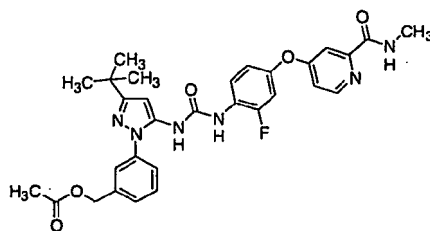
{[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-il)bencilo de la fórmula:



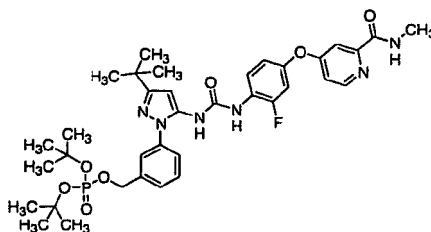
- 5 c) L-valinato de 3-(3-terc-butil-5-{[(2-fluoro-4-{[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-il)bencilo de la fórmula:



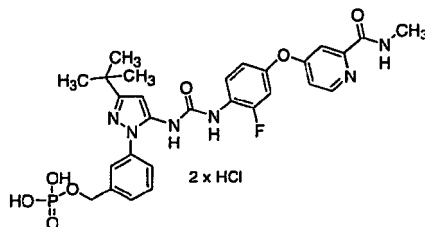
- 10 d) acetato de 3-(3-terc-butil-5-{[(2-fluoro-4-{[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-il)bencilo de la fórmula:



- 15 e) fosfato de 3-(3-terc-butil-5-{[(2-fluoro-4-{[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-il)bencilo y di-terc-butilo de la fórmula:

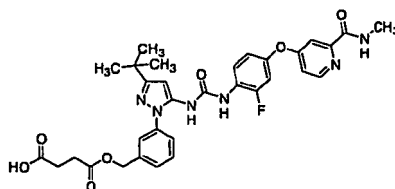


f) dihidrocloruro de dihidrogenofosfato de 3-(3-terc-butil-5-[[2-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-il)encilo de la fórmula:



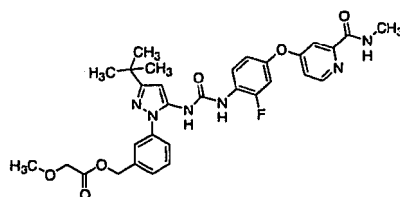
5

g) ácido 4-{[3-(3-terc-butil-5-[[2-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-il)encil]oxi}-4-oxobutanoico de la fórmula:



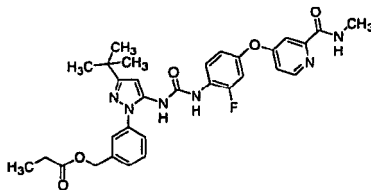
10

h) metoxiacetato de 3-(3-terc-butil-5-[[2-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-il)encilo de la fórmula:



15

i) propionato de 3-(3-terc-butil-5-[[2-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}-1H-pirazol-1-il)encilo de la fórmula:

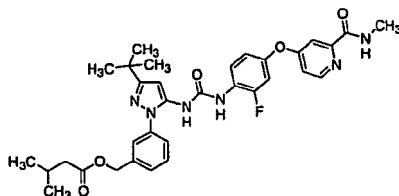


20

o

j) 3-metilbutanoato de 3-(3-terc-butil-5-{(2-fluoro-4-{[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil)amino}-1H-pirazol-1-il)bencilo

5 de la fórmula:



4. El compuesto de la reivindicación 1, que es una sal de 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-
10 metilpiridina-2-carboxamida.

5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que la sal es

a) sal de bis(4-metilbenceno-sulfonato) de 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida,
15

b) sal de dimetanosulfonato de 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida,
20

c) sal de dihidrocloruro de 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbamoil)-amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida,

d) sal de bis(benceno-sulfonato) de 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbamoil)-amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida,
25

e) disal de bromuro de hidrógeno de 4-{4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-
30

carboxamida, o

f) sal de hidrogenosulfato de 4-(4-[(3-terc-butil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il]carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida.

5

6. Una composición farmacéutica que comprende:

un compuesto de la reivindicación 1, y un vehículo fisiológicamente aceptable.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 3 o reivindicación 5, y un vehículo fisiológicamente aceptable.

10

8. El compuesto de la reivindicación 1, para tratar trastornos hiperproliferativos.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que dicho trastorno hiperproliferativo es cáncer y/o en el que dicho cáncer es de mama, de las vías respiratorias, de cerebro, de órganos reproductores, del tubo digestivo, del aparato urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de cabeza y/o cuello, de la glándula tiroides, de la glándula paratiroides, y/o sus metástasis distantes, y/o en el que dicho cáncer es linfoma, sarcoma, o leucemia.

20

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que dicho cáncer de mama es carcinoma canalicular invasivo, carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma canalicular in situ, y carcinoma lobulillar in situ; dicho cáncer del aparato respiratorio es carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico, adenoma bronquial o blastoma pleuropulmonar;

25

dicho cáncer cerebral es un tumor del tronco encefálico, glioma hipofáltmico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral, meduloblastoma, ependimoma, tumor neuroectodérmico o pineal;

30

dicho tumor de los órganos reproductivos masculinos es
cáncer de próstata o testicular;

dicho cáncer de los órganos reproductivos femeninos es
cáncer endometrial, de cuello uterino, ovárico,
5 vaginal, vulvar, o sarcoma del útero;

dicho cáncer del tubo digestivo es anal, de colon,
colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar,
gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado, y
de las glándulas salivares;

10 dicho cáncer del aparato urinario es de vejiga, de
pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter o uretral;

dicho cáncer ocular es melanoma o retinoblastoma
intraocular;

dicho cáncer hepático es carcinoma hepatocelular,
15 carcinomas de hepatocitos con o sin variante
fibrolaminar, colangiocarcinoma o colangiocarcinoma
hepatocelular mixto;

dicho cáncer de piel es carcinoma de células escamosas,
sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de
20 células de Merkel, y cáncer de piel no melanómico;

dicho cáncer de cabeza y cuello es cáncer laríngeo,
hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de
labios y de la cavidad oral;

dicho linfoma es linfoma relacionado con SIDA, linfoma
25 no de Hodgkin, linfoma de células T cutáneo, enfermedad
de Hodgkin, o linfoma del sistema nervioso central;

dichos sarcomas son sarcoma del tejido blando,
osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno,
linfosarcoma, y rabdomiosarcoma;

30 dicha leucemia es leucemia mieloide aguda, leucemia
linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica,
leucemia mielogenosa crónica, y leucemia de célula
pilosa.

11. El compuesto de la reivindicación 1, para tratar trastornos angiogénicos.

12. El compuesto de la reivindicación 6, que incluye además un agente anti-hiperproliferativo.

5 13. La composición de la reivindicación 12, en la que dicho agente anti-hiperproliferativo es epotilina o su derivado, irinotecán, raloxifeno o topotecán.

14. La composición de la reivindicación 6, que incluye además un agente farmacéutico adicional.

10 15. La composición de la reivindicación 14, en la que dicho agente farmacéutico adicional es aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BCG o TICE BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, 15 cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadron, fosfato de decadron, delestrogen, denileucin diftitox, depo-medrol, deslorelina, dexrazoxano, 20 dietilestilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato sódico de estramustina, etinil estradiol, etiol, ácido etidrónico, 25 etopofós, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, fligrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, 30

formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant,
 gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel,
 goserelina, granisetron HCl, histrelina, hycamtin,
 hidrocortona, eritro-hidroxiinoniladenina, hidroxiurea,
 5 ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, interferón
 alfa, interferón-alfa 2, interferón alfa-2A, interferón
 alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón
 beta, interferón gamma-1a, interleucina-2, intrón A,
 iressa, irinotecan, kytril, sulfato de lentinano, letrozol,
 10 leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol,
 sal cálcica del ácido levofolínico, levothroid, levoxilo,
 lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina,
 mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de
 megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptopurina, Mesna,
 15 metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina
 C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Myocet, nedaplatino,
 neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-
 631570, OCT-43, octreotida, ondansetrón HCl, orapred,
 oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, Pegasys,
 20 pentostatina, picibanilo, pilocarpina HCl, pirarubicina,
 plicamicina, porfimer sodio, prednimustina, prednisolona,
 prednisona, premarina, procarbazona, procrit, raltitrexed,
 rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferon-A,
 romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina,
 25 sizofiran, sobuzoxano, solumedrol, ácido esparfósico,
 terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de
 estroncio-89, sintroid, tamoxifeno, tamsulosina,
 tasonermina, tastolactona, taxotere, teceleucina,
 temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona,
 30 testred, tioguanina, tiotepa, tirotropina, ácido
 tiludrónico, topotecan, toremifeno, tositumomab,
 trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trexall,
 trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina,

pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zinecard, zinostatin stimalamer, zofran, ABI-007, acolbifeno, actimmune, affinitak, 5 aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentan, BAY 43-9006 (sorafenib), avastina, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecan, 10 fenretinida, dihidrocloruro de histamina, implante de hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma, intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa californiana, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, 15 MS-209, liposomal MTP-PE, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, poliglutamato de paclitaxel, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, 20 tarceva, taxoprexina, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valspodar, vapreotida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico, o sus combinaciones.