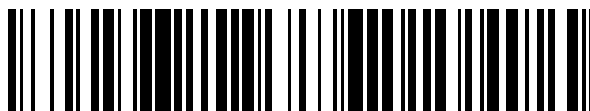


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 419**

51 Int. Cl.:
C07D 221/16 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06785319 .2**
96 Fecha de presentación: **22.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1896422**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2008**

54 Título: **INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA.**

30 Prioridad:
23.06.2005 US 693229 P
21.10.2005 US 729061 P
05.04.2006 US 789473 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.12.2011

73 Titular/es:
MERCK SHARP & DOHME CORP.
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065, US

72 Inventor/es:
DINSMORE, Christopher, J.;
JEWELL, James, P.;
KATZ, Jason, D.;
MACHACEK, Michelle, R.;
OTTE, Ryan, D. y
YOUNG, Jonathan, R.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 370 419 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

Inhibidores de tirosina quinasa

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos 5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina que son inhibidores de tirosina quinasa en particular el receptor MET de la tirosina quinasa y que son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares por ejemplo cáncer, hiperplasias, restenosis, hipertrofia cardíaca, trastornos del sistema inmunitario e inflamación.

10 En los últimos años, miembros de la familia proto-oncogénica MET, una subfamilia de receptores de tirosina quinasa, ha suscitado especial atención con la asociación entre invasión y metástasis. La familia MET, que incluye receptores MET (denominados también c-Met) y RON, puede actuar como oncogenes como la mayoría de las tirosina quinasa. MET ha demostrado sobreexpresarse y/o mutarse en diversos tumores malignos. En diversos tumores sólidos se han detectado varias mutaciones que activan MET, muchas de las cuales se localizan en el dominio de tirosina quinasa y se han implicado en la invasión y metástasis de células tumorales.

15 El proto-oncogén c-Met codifica al receptor MET de la tirosina quinasa. El receptor MET es un complejo dimérico glucosilado de 190 kDa compuesto de una cadena alfa de 50 kDa unida por puentes disulfuro a una cadena beta de 145 kDa. La cadena alfa se encuentra extracelularmente mientras que la cadena beta contiene dominios extracelulares, transmembrana y citosólicos. MET se sintetiza como un precursor y se escinde proteolíticamente para producir las subunidades alfa y beta maduras. Presenta similitudes estructurales con las semaforinas y las plexinas, una familia ligando-receptor que está implicada en la interacción célula-célula.

20 Se sabe que la estimulación de MET mediante el factor de crecimiento de hepatocitos (conocido también como factor de dispersión, HGF/SF) da lugar a una gran cantidad de efectos biológicos y bioquímicos en la célula. La activación de la señalización de c-Met puede conducir a una amplia variedad de respuestas celulares incluyendo proliferación, supervivencia, angiogénesis, cicatrización de heridas, regeneración de tejidos, dispersión, movilidad, invasión y morfogénesis por ramificación. La señalización de HGF/MET también desempeña una función principal en el crecimiento invasivo que se encuentra en la mayoría de los tejidos, incluyendo cartílago, hueso, vasos sanguíneos y neuronas.

25 Se han descrito bien diversas mutaciones de c-Met en tumores sólidos múltiples y en algunos tumores malignos hematológicos. Se observan ejemplos de mutaciones prototípicas de c-Met en carcinoma renal papilar humano hereditario y esporádico (Schmidt, L. y col., Nat. Tenet. 1997, 16, 68-73; Jeffers, M. y col., Proc. Nat. Acad. Sci. 1997, 94, 11445-11500). Otros ejemplos descritos de mutaciones de c-Met incluyen cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular infantil, carcinomas de células escamosas metastásicas de cabeza y cuello y cánceres gástricos. Se ha observado que HGF/MET inhibe la anoikis, muerte celular programada (apoptosis) inducida por suspensión, en células de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

35 La señalización de MET está implicada en diversos cánceres, especialmente renal. También se ha establecido el nexo entre MET y cáncer colorrectal. Además, cuando se comparó con el tumor primario, el 70 % de la metástasis hepática de cáncer colorrectal mostró sobreexpresión de MET. MET también está implicado en glioblastoma. La expresión de MET en glioma se correlaciona con el grado de glioma y un análisis de especímenes tumorales humanos demostró que los gliomas malignos tenían un contenido de HGF 7 veces superior al de los gliomas de menor grado. Estudios múltiples han demostrado que los gliomas humanos co-expresan frecuentemente HGF y MET y que niveles de expresión elevados están asociados con la progresión cancerígena. También se ha demostrado que HGF-MET puede activar Akt y proteger a líneas celulares de glioma de la muerte apoptótica, tanto *in vivo* como *in vitro*.

45 RON comparte una estructura similar, características bioquímicas y propiedades biológicas con MET. Estudios realizados han demostrado sobreexpresión de RON en una fracción significativa de carcinomas de mama y adenocarcinomas colorrectales, aunque no en epitelio mamario normal ni en lesiones benignas. Experimentos de entrecruzamiento han demostrado que RON y MET forman un complejo no covalente sobre la superficie celular y que cooperan en la señalización intracelular. Los genes RON y MET se co-expresan significativamente en la motilidad e invasividad de células de cáncer de ovario. Esto sugiere que la coexpresión de estos dos receptores relacionados podría conferir una ventaja selectiva contra células de carcinoma de ovario durante la aparición o progresión de cualquier tumor.

50 Recientemente se han publicado diversos documentos sobre MET y su función como un oncogén: Cancer and Metastasis Review 22: 309-325 (2003); Nature Reviews/Molecular Cell Biology 4: 915-925 (2003); Nature Reviews/Cancer 2: 289-300 (2002).

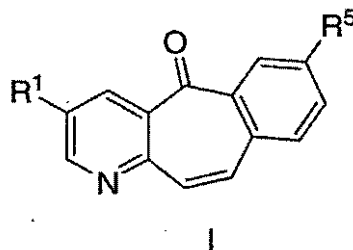
55 Dado que una mala regulación de la señalización de HGF/MET se ha implicado como un factor en la tumorigénesis y progresión de enfermedad en muchos tumores, deberían investigarse diferentes estrategias para la inhibición terapéutica de esta importante molécula RTK. Inhibidores específicos de molécula pequeña contra la señalización de HGF/MET y contra la señalización de RON/MET tienen un importante valor terapéutico para el tratamiento de

cánceres en los que la actividad de MET contribuye al fenotipo invasivo/metastásico.

En el documento US 2003/114432 A se describen pirazoles tricíclicos que puede inhibir a MET. En Cancer Research 63: 7345-7355 (2003) se describe la pirrolil metilen indolona PHA-665752 como un inhibidor de MET.

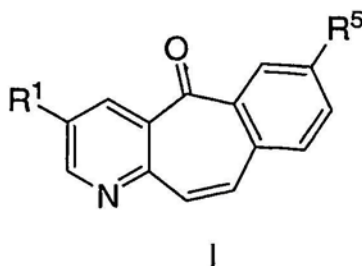
Sumario de la invención

- 5 La presente invención se refiere a derivados de 5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina, que son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, para el tratamiento de trastornos asociados con actividad de MET y para la inhibición del receptor MET de tirosina quinasa. Los compuestos de la presente invención pueden ilustrarse mediante la Fórmula I:



10 Descripción detallada de la invención

Los compuestos de esta invención son útiles en la inhibición de tirosina quinasa, en particular el receptor MET de tirosina quinasa, y se ilustran por un compuesto de Fórmula I:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

- 15 a es independientemente 0 ó 1;
b es independientemente 0 ó 1;
m es independientemente 0,1 ó 2;

R¹ se selecciona entre arilo, heterociclilo y NR¹⁰R¹¹; dicho grupo arilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado entre R⁸;

- 20 R⁵ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-C(=O)alquilo C₁₋₆, alquilo, -O-arilo, S(O)_mR^a, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NHS(O)₂NR¹⁰R¹¹ y NR¹⁰R¹¹, cada alquilo, alquenilo y arilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado entre R⁸;

- R⁸ independientemente es: (C=O)_aO_balquilo C_{1-C₁₀}, (C=O)_aO_barilo, alquenilo C_{2-C₁₀}, alquinilo C_{2-C₁₀}, (C=O)_aO_b heterociclilo, CO₂H, halo, CN, OH, O_bperfluoroalquilo C_{1-C₆}, O_a(C=O)_bNR¹⁰R¹¹, S(O)_mR^a, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, OS(=O)Ra, oxo, CHO, (N=O)R¹⁰R¹¹ o (C=O)_aO_bcicloalquilo C_{3-C₈},

- 25 dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R⁹;

- R⁹ se selecciona independientemente entre: (C=O)_aO_balquilo (C_{1-C₁₀}), O_bperfluoroalquilo (C_{1-C₃}), oxo, OH, halo, CN, alquenilo (C_{2-C₁₀}), alquinilo (C_{2-C₁₀}), (C=O)_aO_bcicloalquilo (C_{3-C₆}), (C=O)_aO_balquilenilo (C_{0-C₆})-arilo, (C=O)_aO_balquilenilo (C_{0-C₆})-heterociclilo, (C=O)_aO_balquilenilo (C_{0-C₆})-N(R^b)₂, C(O)R^a, alquilenilo (C_{0-C₆})-CO₂R^a, C(O)H, alquilenilo (C_{0-C₆})-CO₂H, C(O)N(R^b)₂, S(O)_mR^a y S(O)₂NR¹⁰R¹¹; dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R⁹, OH, alcoxi (C_{1-C₆}), halógeno, CO₂H, CN, O(C=O)alquilo C_{1-C₆}, oxo, y N(R^b)₂;

- 30 R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre: H, (C=O)O_balquilo C_{1-C₁₀}, (C=O)O_bcicloalquilo C_{3-C₈}, (C=O)O_barilo, (C=O)O_bheterociclilo, alquilo C_{1-C₁₀}, arilo, alquenilo C_{2-C₁₀}, alquinilo C_{2-C₁₀}, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-C₈}, SO₂R^a y (C=O)NR^b₂, dicho alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquenilo y alquinilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R⁸, o

R¹⁰ y R¹¹ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo y que contienen opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos más seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R⁹;

- 5 R^a se selecciona independientemente entre: alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, -alquenoarilo (C₁-C₆), heterociclilo y -alquenoheterociclilo (C₁-C₆); y
 R^b se selecciona independientemente entre: H, alquilo (C₁-C₆), arilo, -alquenoarilo (C₁-C₆), heterociclilo, -alquenoheterociclilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), (C=O)alquilo C₁-C₆, (C=O)alquilo C₁-C₆ o S(O)₂R^a.

Ejemplos específicos de los compuestos de la presente invención incluyen:

- 10 3-fenil-7-vinil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-etil-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-amino-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 2-hidroxi-N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)propanamida;
 15 N-metil-5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina-7-carboxamida;
 7-isobutil-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida;
 N-[5-oxo-3-(3-tienil)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 7-(isopropilamino)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 20 N-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida;
 N-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida;
 N-[1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida racémica;
 25 N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(tetrahydrofurano-3-il)sulfamida;
 N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-((3R)-tetrahydro-furan-3-il)sulfamida;
 N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-((3S)-tetrahydro-furan-3-il)sulfamida;
 30 N-(5-oxo-3-piridin-4-il-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida;
 N-[5-oxo-3-(1H-pirazol-3-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 35 N-[5-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-(3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida;
 N-(3-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida;
 40 N-(4-{7-[(metilsulfonil)amino]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-3-il}fenil)metanosulfonamida;
 N-[3-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-(3-[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-1H-pirazol-4-il]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida;
 N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-3-{7-[(metilsulfonil)amino]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-3-il}benzamida;
 45 N,N-dimetil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida;
 7-(5-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazelidín-2-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-3-(3-tienil)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 50 7-amino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-3-(1H-pirazol-3-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(tetrahydrofurano-3-il)sulfamida;
 7-[(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)amino]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 55 7-[(1-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metil]amino]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)sulfamida;
 N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(tetrahydrofurano-3-il)sulfamida;
 60 N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]morfolin-4-sulfonamida;
 N-[3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 N-(3-morfolin-4-il-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida;
 N-(3-anilino-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida;

N-[3-(ciclohexilamino)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-oxo-3-(piridin-4-ilamino)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)etilenosulfonamida;
 N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)etilenosulfonamida;
 5 N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-2-pirrolidin-1-iletanosulfonamida;
 [3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]amidofosfato de dimetilo;
 7-[(1R)-1-hidroxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-[(1S)-1-hidroxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 10 7-(2-hidroxietil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-(1,2-dihidroxietil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-[(1R)-1-metoxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-[(1S)-1-metoxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 4-[2-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-2-hidroxietil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
 15 4-{2-hidroxi-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]etil}piperazin-1-
 carboxilato de terc-butilo;
 7-(1-hidroxi-2-piperazin-1-iletal)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;

o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (como se describe en: E.L. Eliel y S.H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190), y aparecer como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros individuales, con todos los isómeros posibles y mezclas de los mismos, incluyendo isómeros ópticos, incluyéndose todos estos estereoisómeros en la presente invención. Además, los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir como tautómeros y ambas formas tautoméricas pretenden incluirse dentro del alcance de la invención, incluso aunque sólo se represente una estructura tautomérica.

Se aprecia por un experto en la técnica que pueden incorporarse uno o más átomos de silicio (Si) en los compuestos de la presente divulgación en lugar de uno o más átomos de carbono para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. El carbono y el silicio difieren en sus radios covalentes que conducen a diferencias en la distancia de enlace y la disposición estérica al comparar los enlaces análogos del elemento C y el elemento Si. Estas diferencias conducen a cambios sutiles en el tamaño y forma de los compuestos que contienen silicio cuando se comparan con carbono. Un experto en la técnica apreciará que las diferencias en el tamaño y la forma pueden conducir a cambios sutiles o notables en la potencia, solubilidad, ausencia de actividad de desviación, propiedades de empaquetamiento y así sucesivamente. (Diass, J. O. y col. Organometallics (2006) 5: 1188-1198; Showell, G.A. y col. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006) 16: 2555-2558).

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^7 , R^8 , R^b , etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada caso es independiente cada vez que aparezca. Además, las combinaciones de sustituyentes y variables únicamente se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Las líneas representadas en los sistemas de anillos de los sustituyentes representan que el enlace indicado puede unirse a cualquiera de los átomos sustituibles en el anillo. Si el sistema de anillos es policíclico, éste incluye que el enlace pueda unirse a cualquiera de los átomos de carbono adecuados únicamente en el anillo proximal.

Se entenderá que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención puede seleccionarlos un experto en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los procedimientos expuestos a continuación, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente está sustituido con más de un grupo, se entiende que estos grupos múltiples pueden estar en el mismo carbono o en diferentes carbonos, siempre que de como resultado una estructura estable. La expresión "opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes" debe interpretarse que es equivalente a la expresión "opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente" y en tales casos otra realización tendrá de cero a tres sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo saturados alifáticos tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C_1 - C_{10} , como en "alquilo C_1 - C_{10} " se define que incluye grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 carbonos en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "alquilo C_1 - C_{10} " incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y así sucesivamente. El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo monocíclico saturado alifático que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, y así sucesivamente. En una realización de la invención el término "cicloalquilo" incluye los grupos que se han descrito justo anteriormente y además incluye grupos hidrocarburo monocíclicos insaturados alifáticos. Por ejemplo, "cicloalquilo" como se define en esta realización incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclobutenilo y así sucesivamente.

El término "alquileo" significa un grupo hidrocarburo di-radical que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquileo" incluye $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y similares.

Cuando se usa en las frases "aralquilo C_1-C_6 " y "heteroaralquilo C_1-C_6 ", el término " C_1-C_6 " se refiere a la porción alquilo del resto y no describe el número de átomos en la porción arilo y heteroarilo del resto.

- 5 "Alcoxi" representa un grupo alquilo cíclico o no cíclico de un número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por lo tanto, "alcoxi" incluye las definiciones de alquilo y cicloalquilo anteriores.

Si no se especifica el número de átomos de carbono, el término "alqueno," se refiere a un radical hidrocarburo no aromático, lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono a carbono. Preferiblemente, está presente un doble enlace carbono a carbono, y pueden estar presentes hasta cuatro dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. Por lo tanto, "alqueno C_2-C_6 " significa un radical alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo, 2-metilbutenilo y ciclohexenilo. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alqueno puede contener dobles enlaces y puede estar sustituida si se indica un grupo alqueno sustituido.

15 El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo, lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono a carbono. Pueden estar presentes hasta tres triples enlaces carbono-carbono. Por lo tanto, "alquino C_2-C_6 " significa un radical alquino que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo y así sucesivamente. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquino puede contener triples enlaces y puede estar sustituida si se indica un grupo alquino sustituido.

20 En ciertos casos, los sustituyentes pueden definirse con un intervalo de carbonos que incluye cero, tales como alqueno (C_0-C_6)-arilo. Si se toma arilo para que sea fenilo, esta definición incluirá el propio fenilo, así como $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$, y así sucesivamente.

25 Como se usa en este documento, "arilo" pretende indicar cualquier carbono monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático. Ejemplos de dichos elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidro-naftilo, indanilo y bifenilo. En los casos en los que el sustituyente arilo sea bicíclico y un anillo sea no aromático, se entenderá que la unión se realiza a través del anillo aromático.

30 El término heteroarilo, como se usa en este documento, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen pero sin limitación: acridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahidroquinolina. Al igual que con la definición de heterociclo que se indica a continuación, "heteroarilo" también se entiende que incluye el derivado N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno. En los casos en los que el sustituyente heteroarilo sea bicíclico y un anillo sea no aromático o no contenga, se entenderá que la unión se realiza a través del anillo aromático o a través del anillo que contiene el heteroátomo, respectivamente.

35 El término "heterociclo" o "heterociclilo", como se usa en el presente documento, pretende indicar un heterociclo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. Para los propósitos de esta invención, el término "heterocíclico" también se considera que es sinónimo a los términos "heterociclo" y "heterociclilo" y se entiende también que tiene las definiciones expuestas en el presente documento. Por lo tanto, "heterociclilo" incluye los heteroarilos que se han mencionado anteriormente, así como los análogos dihidro y tetrahidro de los mismos. Ejemplos adicionales de "heterociclilo" incluyen, pero sin limitación los que se indican a continuación: azetidino, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazano, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, oxetano, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazino, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiropiranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, 1,4-dioxano, hexahidroazepino, piperazino, piperidino, piridin-2-onilo, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilenedioxibenzoilo, tetrahidrofuranoilo y tetrahidrotienilo, y N-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente heterociclilo puede aparecer mediante un átomo de carbono o a través de un heteroátomo.

En una realización, el término "heterociclo" o "heterociclilo", como se usa en el presente documento, pretende indicar un heterociclo aromático o no aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. Por lo tanto, "heterociclilo" en esta realización

incluye los heteroarilos que se han mencionado anteriormente, así como los análogos dihidro y tetrahidro de los mismos. Ejemplos adicionales de "heterociclilo" incluyen, pero sin limitación, los que se indican a continuación: benzimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilendioxibenzoilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidrotienilo, y N-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente heterociclilo puede aparecer mediante un átomo de carbono o a través de un heteroátomo.

En otra realización, heterociclo se selecciona entre 2-azepinona, bencimidazolilo, 2-diazapinona, imidazolilo, 2-imidazolidinona, indolilo, isoquinolinilo, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, pirrolidinilo, 2-piperidinona, 2-pirimidinona, 2-pirolidinona, quinolinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo y tienilo.

Como se aprecia por los expertos en la técnica, "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, pretende incluir cloro, flúor, bromo y yodo.

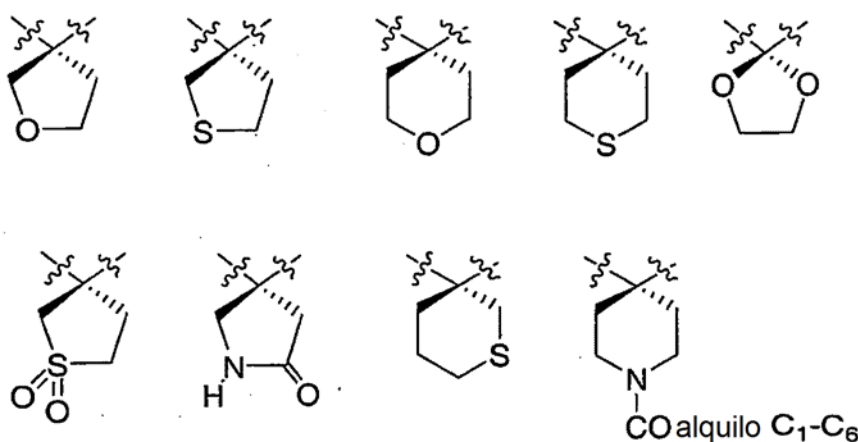
Los sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos o sin sustituir, a menos que se define específicamente otra cosa. Por ejemplo, un alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre OH, oxo, halógeno, alcoxi, dialquilamino o heterociclilo, tales como morfolinilo, piperidinilo, y así sucesivamente. En este caso, si un sustituyente es oxo y el otro es OH, los siguientes se incluyen en la definición:

-C(=O)CH₂CH(OH)CH₃, -(C=O)OH, -CH₂(OH)CH₂CH(O), y así sucesivamente.

El resto formado cuando en la definición de dos R⁸ o dos R⁹ en el mismo átomo de carbono se combinan para formar -(CH₂)_n- se ilustra por los que se indican a continuación:

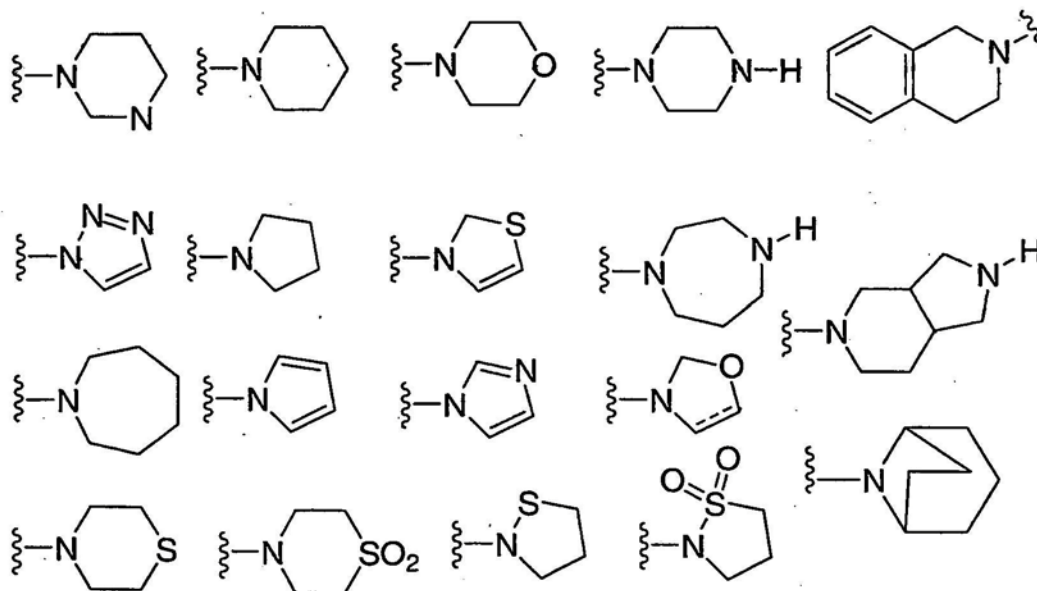


Además, dichos restos cíclicos pueden incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos. Ejemplos de dichos restos cíclicos que contienen heteroátomos incluyen, pero sin limitación:



En ciertos casos, R¹⁰ y R¹¹ se definen de tal forma que pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo y que contienen opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos más seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R⁸. Ejemplos de los heterociclos que pueden formarse

de esta manera incluyen, pero sin limitación los siguientes, teniendo en consideración que el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (y en otra realización, uno, dos o tres) sustituyentes elegidos entre R⁸:



5 En una realización de la Fórmula I, R¹ se selecciona entre arilo y heterociclilo; dicho grupo arilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado entre R⁸.

10 En una realización del compuesto de la Fórmula I, R⁵ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-C(=O)alquilo C₁₋₆, -O-arilo, S(O)_mR^a, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NHS(O)₂NR¹⁰R¹¹ y NR¹⁰R¹¹, cada alquilo, alqueno, alquinilo y arilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado entre R⁸.

15 Se incluye en la presente invención la forma libre de los compuestos de Fórmula I, así como las sales y los estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. Algunos de los compuestos específicos que se ilustran en el presente documento son las sales protonadas de compuestos de amina. La expresión "forma libre" se refiere a los compuestos de amina en forma no salina. Las sales farmacéuticamente aceptables incluidas no solo incluyen las sales ilustradas por los compuestos específicos descritos en el presente documento, sino también las sales farmacéuticamente aceptables típicas de la forma libre de los compuestos de Fórmula I. La forma libre de los compuestos de sales específicos descritos puede aislarse usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la forma libre puede regenerarse tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada, tal como NaOH acuoso diluido, carbonato potásico, amoníaco y bicarbonato sódico. Las formas libres pueden diferir de sus respectivas formas salinas algo en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en los disolventes polares, pero las sales ácidas y de bases son farmacéuticamente equivalentes de otro modo a sus respectivas formas libres para los fines de la invención.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos pueden sintetizarse a partir de los compuestos de esta invención que contienen un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, las sales de los compuestos básicos se preparan mediante cromatografía de intercambio iónico o haciendo reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico formador de sales deseado en un disolvente adecuado o diversas combinaciones de disolventes. De forma análoga, las sales de los compuestos ácidos se forman mediante reacciones con la base inorgánica u orgánica apropiada.

30 Por lo tanto, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las sales no tóxicas convencionales de los compuestos de esta invención que se forman haciendo reaccionar un presente compuesto básico con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo, sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, así como sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similares.

5 Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa; litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N¹-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina tripropilamina, trometamina y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, la expresión "forma libre" se refiere al compuesto en su forma no salina, de tal forma que la funcionalidad ácida todavía está protonada.

15 La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables que se ha descrito anteriormente y otras sales típicas farmacéuticamente aceptables se describe más completamente en Berg y col., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977: 66:1-19.

20 También ha de apreciarse que los compuestos de la presente invención pueden ser potencialmente sales internas o zwitteriones, ya que en condiciones fisiológicas un resto ácido desprotonado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico, y esta carga electrónica podrá entonces compensarse internamente frente a la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario. Un compuesto aislado que tiene cargas de equilibrio internas, y por lo tanto no se asocia con un contraión intermolecular, también puede considerarse la "forma libre" de un compuesto.

A continuación, se describen ciertas abreviaturas usadas en los Esquemas y Ejemplos:

IQPA	Ionización química a presión atmosférica
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
CLEM	Cromatografía líquida-Espectrometría de masas
CLMP	Cromatografía líquida a media presión
NBS	N-bromosuccinamida
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Trifluoroanhídrido acético

25 Los compuestos de esta invención pueden prepararse empleando reacciones como se muestra en los siguientes esquemas, además de otras manipulaciones convencionales que se conocen en la bibliografía o se ilustran en los procedimientos experimentales. Por lo tanto, los esquemas ilustrativos que se muestran a continuación, no se limitan por los compuestos enumerados o por cualquier sustituyente particular empleado con fines ilustrativos. La numeración de los sustituyentes como se muestra en los esquemas no se correlaciona necesariamente a la que se usa en las reivindicaciones y a menudo, con fines de claridad, se muestra un solo sustituyente unido al compuesto, en el que se permiten múltiples sustituyentes en las definiciones de la Fórmula I anteriormente en el presente documento.

Esquemas

35 Como se muestra en el Esquema A, la reacción de un 2-metilnicotinato adecuadamente sustituido A-1 con una base fuerte seguido de una reacción con un bromobenzaldehído adecuadamente sustituido proporciona el intermedio de olefina A-2. La ciclación mediada por ácido polifosfónico posterior proporciona el intermedio/compuesto de la invención A-3.

El Esquema B ilustra el uso del intermedio A-3 en la preparación de los presentes compuestos que tienen una diversidad de sustituyentes de amina y sulfuro.

40 El Esquema C ilustra la incorporación de R¹ mediante un acoplamiento de Suzuki de un ácido borónico o éster borónico apropiadamente sustituido con el cloruro del anillo piridilo condensado de los presentes compuestos.

El Esquema D ilustra una serie alternativa de reacciones para los presentes compuestos que tienen sustituyentes amina sustituidos en el anillo fenilo.

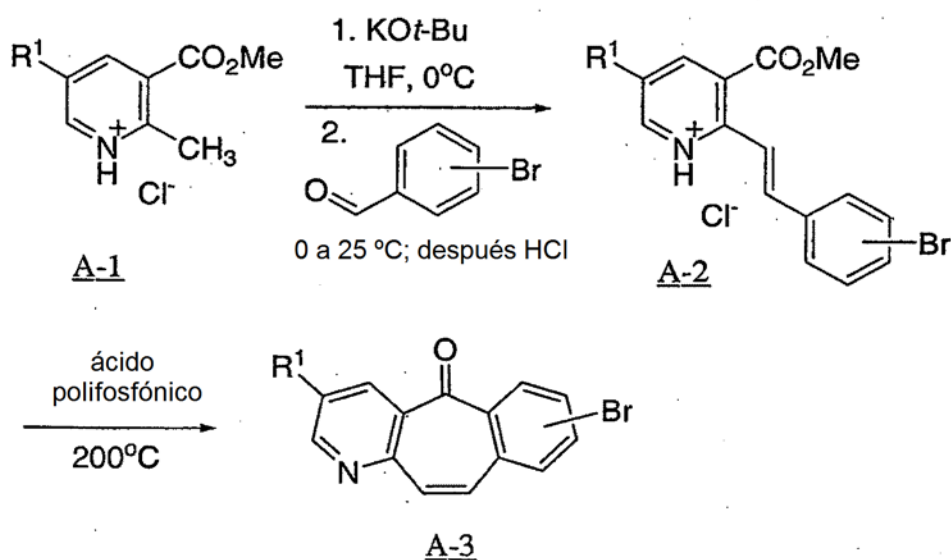
La preparación de los presentes compuestos, en los que R⁵ es un metilo funcionalizado se ilustra en el Esquema E. Por lo tanto, el éster E-1 se reduce para proporcionar el diol E-2, que está protegido selectivamente y después se oxida para proporcionar el presente compuesto E-4. La desprotección proporciona el alcohol E-5 que después puede convertirse en una diversidad de grupos funcionales diferentes mediante técnicas bien conocidas en la técnica.

El Esquema F ilustra un procedimiento alternativo para formar el sistema de anillos tricíclico de los presentes compuestos. Por lo tanto, un cloruro de nicotinoilo adecuadamente sustituido F-1 se convierte en el intermedio F-2, que reacción con un ácido borónico adecuadamente sustituido para proporcionar el benzaldehído F-3. Después, el intermedio F-3 puede experimentar ciclación mediada por base para proporcionar el presente compuesto F-4.

La preparación de una cadena lateral alquilo que porta hidroxilo para el sustituyente R⁵ se ilustra en el Esquema G partiendo del sustituyente de vinilo.

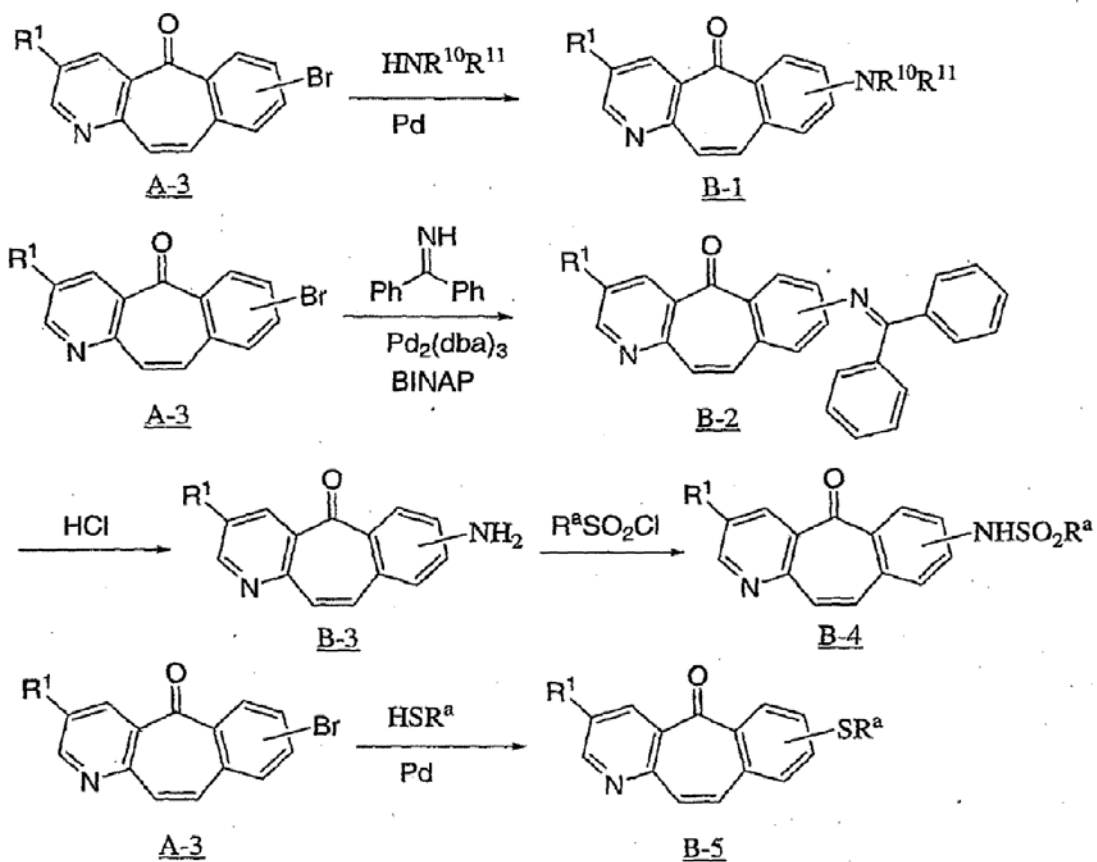
El Esquema H ilustra la preparación de restos amida adecuadamente sustituidos para el sustituyente R¹.

ESQUEMA A

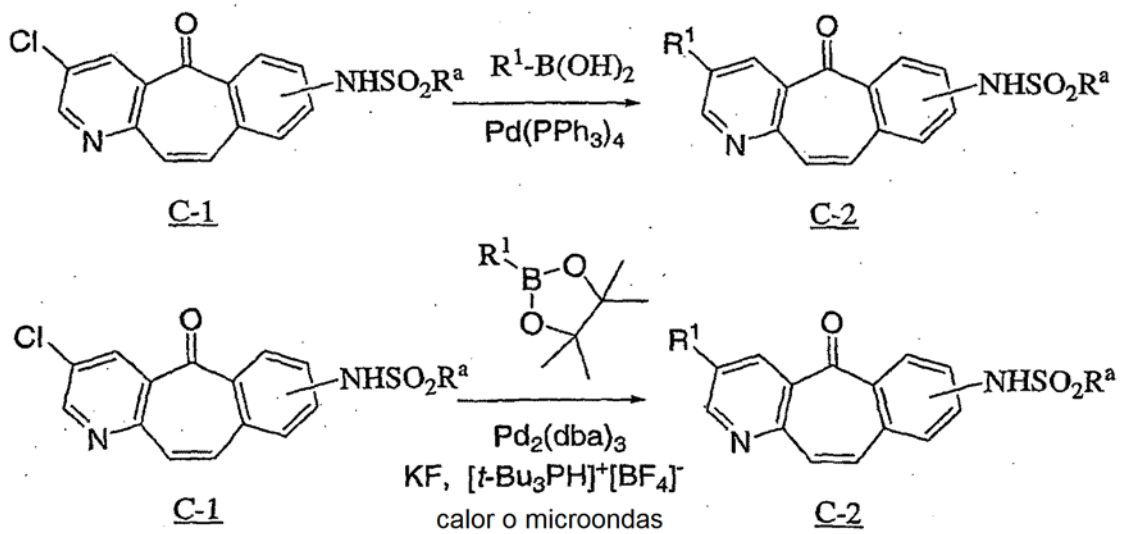


15

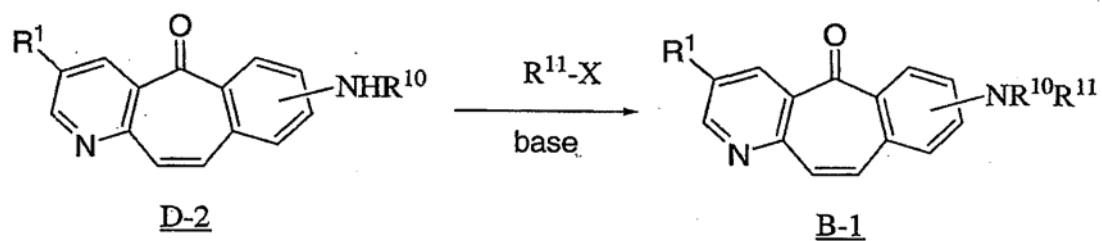
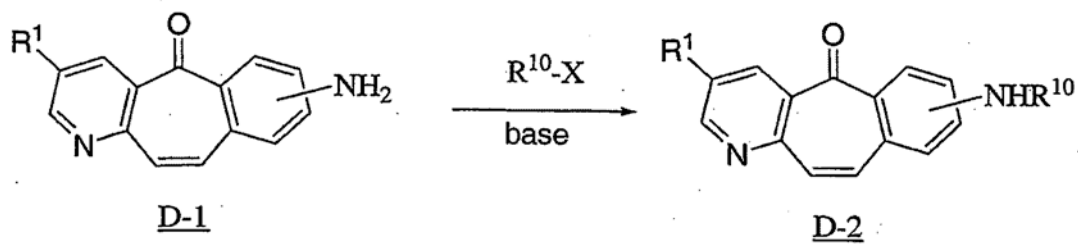
ESQUEMA B



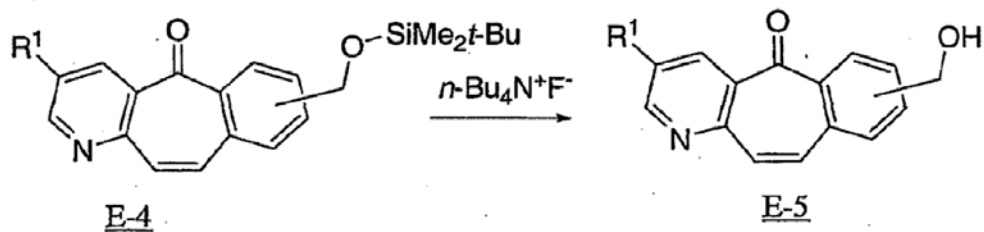
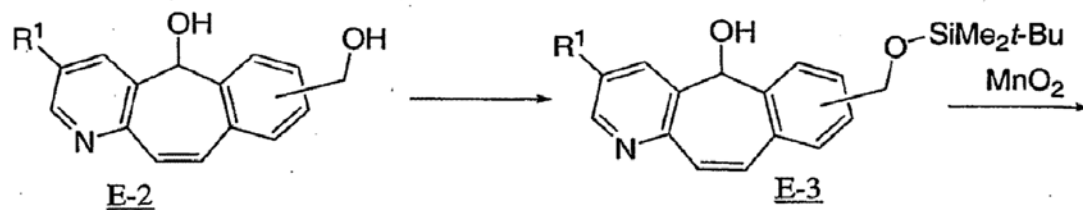
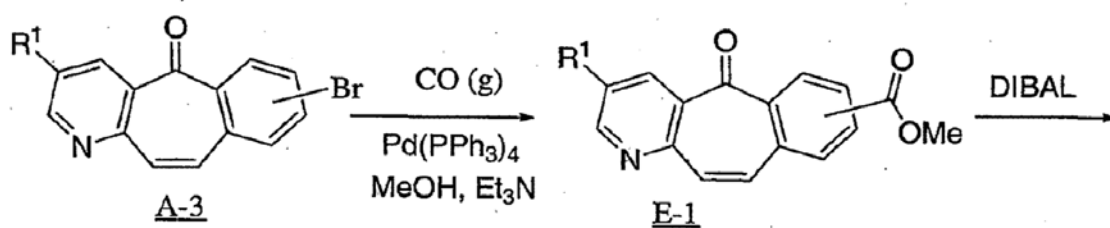
ESQUEMA C



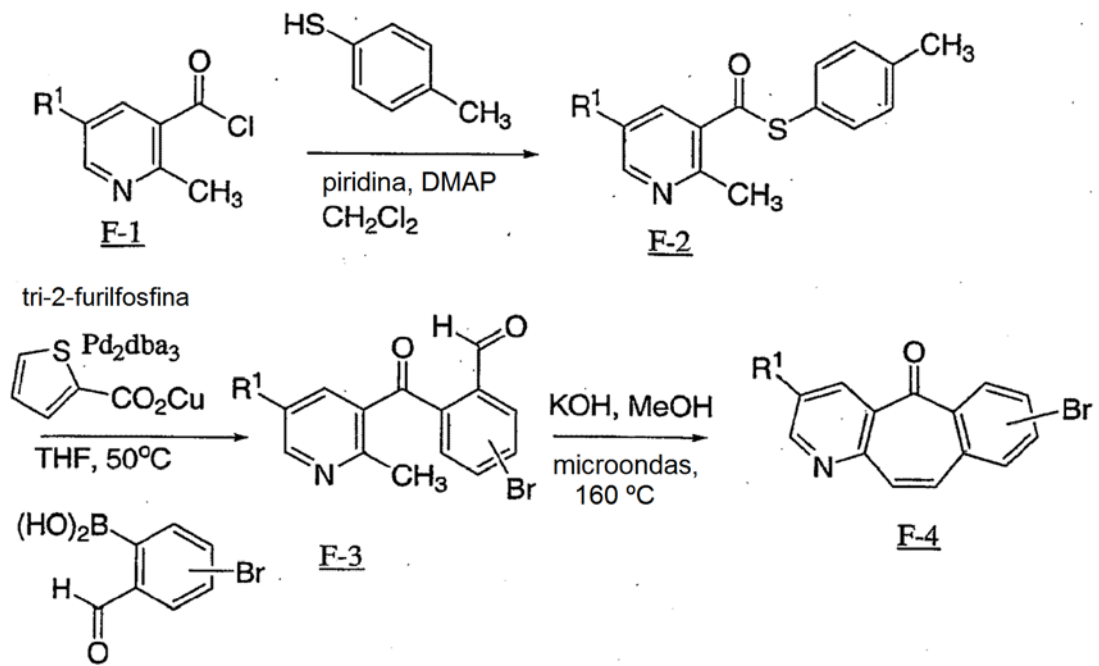
ESQUEMA D



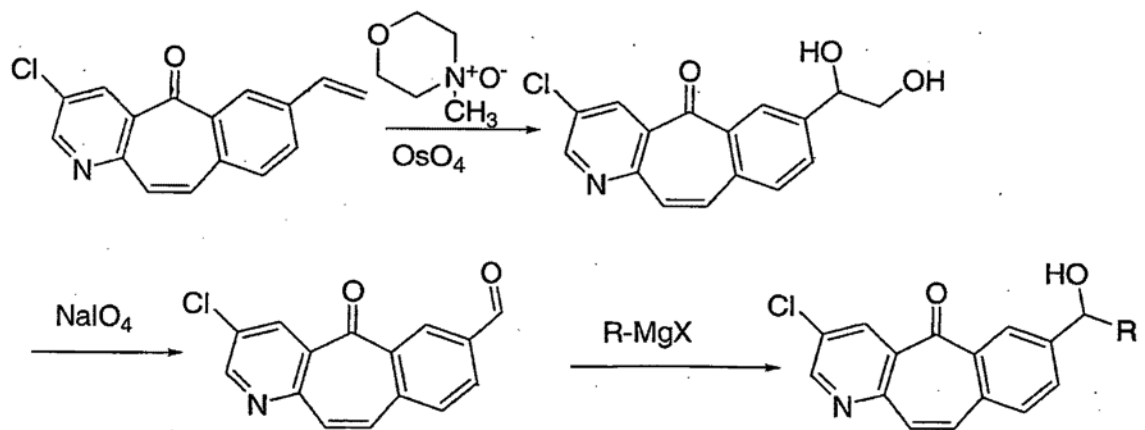
ESQUEMA E



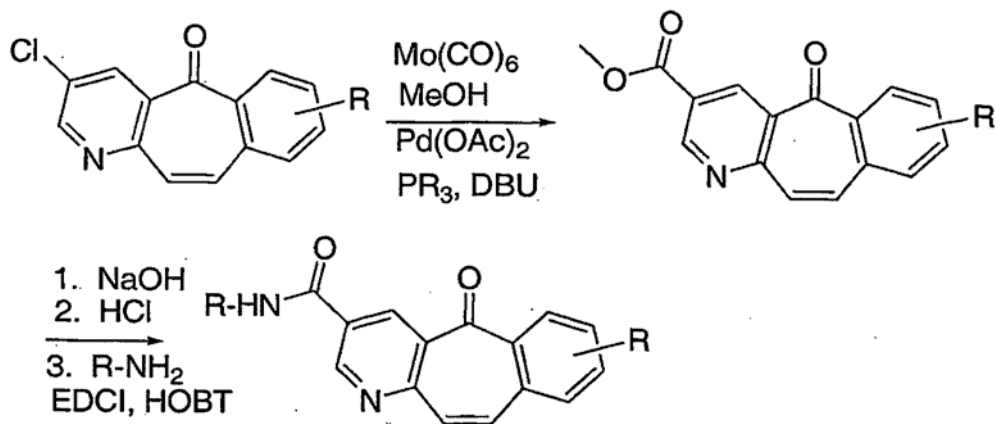
ESQUEMA F



ESQUEMA G



ESQUEMA H

**Utilidades**

- Los compuestos de la presente invención son útiles para unirse a y/o modular la actividad de una tirosina quinasa, en particular, un receptor de tirosina quinasa. En una realización, el receptor de tirosina quinasa es un miembro de la subfamilia MET. En otra realización, MET es MET humano, aunque la actividad del receptor de tirosina quinasa de otros organismos también puede modularse mediante los compuestos de la presente invención. En este contexto, modular significa cualquier aumento o disminución de la actividad quinasa de MET. En una realización, los compuestos de la presente invención, inhiben la actividad quinasa de MET.
- Los compuestos de la presente invención encuentran uso en diversas aplicaciones. Como apreciarán los expertos en la materia, la actividad quinasa de MET puede modularse de diversas maneras; es decir, una puede ser influyendo en la fosforilación/activación de MET bien modulando la fosforilación inicial de la proteína o bien modulando la autofosforilación de los otros sitios activos de la proteína. Como alternativa, la actividad quinasa de MET puede modularse influyendo en la unión de un sustrato de fosforilación MET.
- Los compuestos de la presente invención se usan para tratar o prevenir enfermedades proliferativas celulares. Las patologías que pueden tratar los procedimientos y las composiciones que se proporcionan en el presente documento incluyen, pero sin limitación, cáncer (tratado más adelante), enfermedad autoinmune, artritis, rechazo de injerto, enfermedad intestinal inflamatoria, proliferación inducida después de procedimientos médicos, incluyendo, pero sin limitación, cirugía, angioplasia y similares. Se aprecia que en algunos casos las células pueden no estar en un estado de hiper- o hipo-proliferación (estado anómalo) y que aún se requiere tratamiento. Por tanto, en una realización, la invención del presente documento incluye su aplicación a las células o a individuos que padecen o que opcionalmente pueden comenzar a padecer cualquiera de estos trastornos o estados.
- Los compuestos, composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento se consideran particularmente útiles para el tratamiento y la prevención del cáncer, incluyendo tumores sólidos tales como carcinomas de piel, de mama, cerebral, de cuello uterino, carcinomas testiculares, etc. En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento del cáncer. En particular, los cánceres que pueden tratar los compuestos, las composiciones y los procedimientos de la invención incluyen, pero sin limitación: de Corazón: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmonar: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, microcítico, adenocarcinoma), carcinoma (bronquiolar) alveolar, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma), rectal, colorrectal y de colon; Tracto genitourinario: renal (adenocarcinoma, tumor de Wilms [nefroblastoma], linfoma, leucemia, carcinoma renal papilar), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transitorias, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma retículo-celular), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes malignas, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores

de células gigantes; Sistema Nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges(meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia de cuello uterino pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosas-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma celular claro, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rabdomyosarcoma embrionario), tubos de falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, sarcoma de Kaposi, nevus displásicos lunares, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, soriasis; y Glándulas Adrenales: neuroblastoma. Por tanto, la expresión "célula cancerosa" como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de las afecciones anteriormente identificadas. En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o prevención de cáncer seleccionado de: carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, linfoma histiocítico, adenocarcinoma pulmonar, cáncer pulmonar microcítico, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer pancreático, carcinoma renal papilar, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer de colon, mieloma múltiple, glioblastoma y carcinoma de mama. En otra realización más, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de cáncer seleccionado de: linfoma histiocítico, adenocarcinoma pulmonar, cáncer pulmonar microcítico, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer de colon, mieloma múltiple, glioblastoma y carcinoma de mama. En otra realización adicional, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de cáncer seleccionado de: cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular infantil, carcinomas de células escamosas metastásicas de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer pulmonar, cáncer nasofaríngeo, cáncer pancreático, glioblastoma y sarcoma.

En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para la prevención o modulación de la metástasis de células cancerosas y cáncer. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir o modular la metástasis de cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular infantil, carcinomas de células escamosas metastásicas de cabeza y cuello, cánceres gástricos, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer pulmonar, cáncer nasofaríngeo, cáncer pancreático, glioblastoma y sarcomas.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, tales como seres humanos, en solitario o en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos pueden administrarse por vía oral o por vía parenteral, incluyendo las vías de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, como comprimidos, obleas, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u olaginosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para el uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones estéticas y de sabor agradable desde el punto de vista farmacéutico. Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son útiles para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio; carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación o disgregantes, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no revestirse o revestirse mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción prolongada durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material enmascarador de sabor que sea hidrosoluble tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa o un material de acción retardada tal como etil celulosa, acetato butirato de celulosa.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con un vehículo hidrosoluble tal como polietilenglicol o un medio oleaginoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga;

- los agentes de dispersión o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitan. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etil o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes, tal como sacarosa, sacarina o aspartamo.
- Las suspensiones oleaginosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, 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 oleaginosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Para proporcionar una preparación oral de sabor agradable pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes saporíferos. Estas composiciones pueden conservarse añadiendo un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.
- Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados ya se han ilustrado por los mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes. Estas composiciones pueden conservarse añadiendo un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de emulsión de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfatidas de origen natural, por ejemplo lecitina de semilla de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saporíferos, conservantes y antioxidantes.
- Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, agentes saporíferos y colorantes y antioxidantes.
- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una solución acuosa inyectable estéril. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio.
- La preparación estéril inyectable también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril en la que el principio activo se disuelve en la fase oleaginosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse primero en una mezcla de aceite de semilla de soja y lecitina. Después, la solución oleaginosa se introduce en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.
- Las soluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en la corriente sanguínea de un paciente por inyección local en embolada. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de tal manera que se mantenga una concentración de circulación constante del compuesto de la presente invención. Para mantener dicha concentración constante, puede usarse un dispositivo de administración intravenoso continuo. Un ejemplo de dicho dispositivo es la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.
- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butano diol. Además, como un medio disolvente o de suspensión se emplean, de manera convencional, aceites estériles no volátiles. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluya mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables, encuentran uso ácidos grasos tales como el ácido oleico.
- Los compuestos de Fórmula I también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se fusionará en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

Para el uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de Fórmula (I). (Para los fines de la presente solicitud, la aplicación tópica incluirá colutorios y enjuagues).

5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales y dispositivos de administración o mediante vías transdérmicas, usando las formas de parches transdérmicos cutáneos bien conocidas por los expertos habituales en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

10 El régimen de dosificación, usando los compuestos de la presente invención, puede seleccionarse de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen la especie, la edad, el peso, el sexo y el tipo de cáncer que va a tratarse; la gravedad (es decir, fase) del cáncer que va a tratarse; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleada. Un médico o veterinario normalmente especializado puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco necesaria para tratar, por ejemplo, prevenir, inhibir (total o parcial) o detener el progreso de la enfermedad.

15 En una aplicación a modo de ejemplo, a un mamífero al cual se somete a tratamiento contra el cáncer, se le administra una cantidad adecuada del compuesto. La administración se encuentra en una cantidad entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente de entre 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal por día.

20 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, pueden administrarse en una dosis diaria total de hasta 1000 mg. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse una vez al día (UVD) o dividirse en dosis diarias múltiples tal como dos veces al día (DVD) y tres veces al día (TVD). Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a una dosificación diaria total de hasta 1000 mg, por ejemplo, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg, que puede administrarse en una dosis diaria o puede dividirse en múltiples dosis diarias como se ha descrito anteriormente.

25 Además, la administración puede ser continua, es decir, todos los días, o intermitente. Los términos "intermitente" o "de manera intermitente", como se usan en el presente documento, significan suspender y comenzar a intervalos regulares o irregulares. Por ejemplo, la administración intermitente de un compuesto de la presente invención puede ser la administración de uno o a seis días por semana o puede significar la administración en ciclos (por ejemplo administración diaria de dos a ocho semanas consecutivas, seguido de un periodo de descanso sin administración de hasta una semana) o puede significar la administración en días alternativos.

30 Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse de acuerdo con cualquiera de los programas descritos anteriormente, de manera consecutiva durante algunas semanas, seguido de un periodo de descanso. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse de acuerdo con cualquiera de los programas descritos anteriormente desde dos a ocho semanas, seguido de un periodo de descanso de una semana, o dos veces al día a una dosis de 100-500 mg durante de tres a cinco días a la semana. En otra realización particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse tres veces al día durante dos semanas consecutivas, seguido de una semana de descanso.

35 Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación con agentes terapéuticos y anticancerosos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles en combinación con agentes anticancerosos conocidos. Pueden encontrarse ejemplos de dichos agentes en Cancer Principle and Practice of Oncology por V. T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero del 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto habitual en la materia podrá discernir que combinaciones de agentes podrían ser útiles basándose en las características particulares de los fármacos y del cáncer implicado. Dichos agentes anticancerosos incluyen, pero sin limitación, los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores de retinoides, agentes citotóxicos/citoestáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa y otros inhibidores de angiogénesis, inhibidores de señalización de proliferación y supervivencia celular, agentes inductores de apoptosis y agentes que interfieren con puntos de control del ciclo celular. Los compuestos presentes son particularmente útiles cuando se co-administran con radioterapia.

40 "Agentes citotóxicos/citoestáticos", que se refiere a compuestos que producen la muerte celular o que inhiben la proliferación celular, interfiriendo principalmente de manera directa con el funcionamiento de la célula o inhibiendo o interfiriendo la mitosis celular, incluyen agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos que pueden activar hipoxia, agentes estabilizantes de microtúbulos/inhibidores de microtúbulos, inhibidores de quinesinas mitóticas, = inhibidores de quinasas implicadas en la progresión mitótica, antimetabolitos; modificadores de respuestas biológicas; agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, factores de crecimiento hematopoyético, agentes terapéuticos dirigidos con anticuerpos monoclonales, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteosoma e inhibidores de ubiquitina ligasa.

Ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero sin limitación, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina,

lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfan, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulven, dexifosfamida, cis-aminodicloro(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis[diamina(cloro)platino (II)], diaricidinilespermina, trióxido arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastón, 3'-diamino-3'-morfolino-13-deoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4-demetoxi-3-deamino-3-acridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase el documento WO 00/50032).

El término "administración" y sus variantes (por ejemplo "administrar" un compuesto), en referencia a un compuesto de la invención, significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema de un animal que necesita el tratamiento. Cuando se proporciona un compuesto de la invención o un profármaco del mismo en combinación con uno o más de otros agentes activos (por ejemplo, un agente citotóxico, etc.), "administración" y sus variantes se entiende que incluye cada introducción simultánea o secuencial del compuesto o profármaco del mismo y otros agentes.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" está destinado a incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca un investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico.

La expresión "tratamiento contra el cáncer" o "tratamiento del cáncer" se refiere a la administración a un mamífero que padece una afección cancerosa y se refiere a un efecto que alivia la afección cancerosa destruyendo las células cancerosas, pero también a un efecto que resulta de la inhibición del crecimiento y/o metástasis del cáncer.

En una realización, el inhibidor de la angiogénesis a usar como el segundo compuesto se selecciona de un inhibidor de tirosina quinasa, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de la epidermis, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de fibroblastos, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, un inhibidor de MMP (metaloproteasa de la matriz), un bloqueador de integrina, interferón- α , interleucina 12, polisulfato de pentosán, un inhibidor de ciclooxigenasa, carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1 o un anticuerpo contra VEGF. En una realización, el modulador de receptores de estrógeno es tamoxifeno o raloxifeno.

En el ámbito de las reivindicaciones también se incluye un procedimiento para el tratamiento del cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I en combinación con radioterapia y/o en combinación con un compuesto seleccionado de: un modulador de receptores de estrógenos, un modulador de receptores de andrógenos, un modulador de receptores de retinoides, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenil-proteína transferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de proteasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , un inhibidor de resistencia a multifármacos intrínseca, un agente anti-emético, un agente útil en el tratamiento de anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco potenciador del sistema inmunológico, un inhibidor de señalización de proliferación y supervivencia celular, un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y un agente inductor de apoptosis.

Y otra realización de la invención es un procedimiento para el tratamiento del cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot[®]); aldesleukin (Prokine[®]); Aldesleukin (Proleukin[®]); Alemtuzumab (Campath[®]); alitretinoína (Panretin[®]); alopurinol (Zyloprim[®]); altretamina (Hexalen[®]); amifostina (Ethyol[®]); anastrozol (Arimidex[®]); trióxido arsénico (Trisenox[®]); asparaginasa (Elspar[®]); azacitidina (Vidaza[®]); bevacuzimab (Avastin[®]); cápsulas de bexaroteno (Targretin[®]); gel de bexaroteno (Targretin[®]); bleomicina (Blenoxane[®]); bortezomib (Velcade[®]); busulfan intravenoso (Busulfex[®]); busulfan oral (Myleran[®]); calusterona (Methosarb[®]); capecitabina (Xeloda[®]); carboplatino (Paraplatin[®]); carmustina (BCNU[®], BiCNU[®]); carmustina (Gliadel[®]); carmustina con Implante de Polifeprosan 20 (Gliadel Wafer[®]); celecoxib (Celebrex[®]); cetuximab (Erbiximab[®]); clorambucilo (Leukeran[®]); cisplatino (Platinol[®]); cladribina (Leustatin[®], 2-CdA[®]); clofarabina (Clolar[®]); ciclofosfamida (Cytosan[®], Neosar[®]); ciclofosfamida (Cytosan Injection[®]); ciclofosfamida (Cytosan Tablet[®]); citarabina (Cytosar-U[®]); citarabina liposomal (DepoCyt[®]); dacarbacina (DTIC-Dome[®]); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen[®]); Darbepoetina alfa (Aranesp[®]); daunorrubicina liposomal (DanuoX-ome[®]); daunorrubicina, daunomicina (Daunorubicin[®], daunorrubicina, daunomicina (Cerubidine[®]); Denileukin difitox (On-tak[®]); dexrazoxano (Zinecard[®]); docetaxel (Taxotere[®]); doxorubicina (Adriamycin PFS[®]); doxorubicina (Adriamycin[®], Rubex[®]); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection[®]); doxorubicina liposomal (Doxil[®]); PROPIONATO DE DROMOSTANOLONA (DROMOSTANOLONE[®]); PROPIONATO DE DROMOSTANOLONA (MASTERONE INJECTION[®]); Solución de Elliott B (Elliott's B Solution[®]); epirubicina (Ellence[®]); Epoetina alfa (epogen[®]); erlotinib (Tarceva[®]); estramustina (Emcyt[®]); etopósido fosfato (Etopophos[®]); etopósido, VP-16 (Vepesid[®]); exemestano (Aromasin[®]); Filgrastim (Neupogen[®]); floxuridina

(intraarterial) (FUDR[®]); fludarabina (Fludara[®]); fluorouracilo, 5-FU (Adrucil[®]); fulvestrant (Faslodex[®]); gefitinib (Iressa[®]); gemcitabina (Gemzar[®]); gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg[®]); goserelin acetato (Zoladex Implant[®]); goserelin acetato (Zoladex[®]); acetato de histrelina (Histrelin implant[®]); hidroxurea (hydra[®]); lbrutumomab Tiuxetan (Zevalin[®]); idarrubicina (Idamycin[®]); ifosfamida (IFEX[®]); mesilita de imatinib (Gleevec[®]); interferón alfa 2a (Roferon A[®]); Interferón alfa-2b (Intron A[®]); irinotecan (Camptosar[®]); lenalidomida (Revlimid[®]); letrozol (Femara[®]); leucovorina (Well-covorin[®], Leucovorin[®]); Leuprolido Acetato (Eligard[®]); levamisol (Ergamisol[®]); lomustina, CCNU (CeeBU[®]); meclorotamina, mostaza de nitrógeno (Mustargen[®]); acetato de megestrol (Megace[®]); melfalan, L-PAM (Alkeran[®]); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol[®]); mesna (Mesnex[®]); mesna (Mesnex tabs[®]); metotrexato (Methotrexate[®]); metoxsaleno (Uvadex[®]); mitomicina C (Mutamycin[®]); mitotano (Lysodren[®]); mitoxantrona (Novantrone[®]); fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50[®]); nelarabina (Arranon[®]); Nofetumomab (Verluma[®]); Oprelvekin (Neumega[®]); oxaliplatino (Eloxa-tin[®]); paclitaxel (Paxene[®]); paclitaxel (Taxol[®]); partículas de paclitaxel unidas a proteína (Abraxane[®]); palifermin (Kepiv-ance[®]); pamidronato (Aredia[®]); pegademasa (Adagen (Pegademase Bovine[®]); pegaspargaso (Oncaspar[®]); Pegfilgrastim (Neulasta[®]); pemetrexed disodio (Alimta[®]); pentostatina (Nipent[®]); pipobroman (Vercyte[®]); plicamicina, mitramicina (Mithracin[®]); porfimer de sodio (Photofrin[®]); procarbina (Matulane[®]); quinacrina (Atabrine[®]); Rasburicasa (Elitek[®]); Rituximab (Rituxan[®]); sargamostim (Leukine[®]); Sargramostim (Prokine[®]); sorafenib (Nexavar[®]); estreptozocina (Zanosar[®]); maleato de sunitinib (Sutent[®]); talco (Sclerosol[®]); tamoxifeno (Nolvadex[®]); temozolomida (Temodar[®]); tenipósido, VM-26 (Vumon[®]); testolactona (Teslac[®]); tioguanina, 6-TG (Thioguanine[®]); tiotepa (Thioplex[®]); topotecan (Hycamtin[®]); toremifeno (Fareston[®]); Tositumomab (Bexxar[®]); Tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar[®]); Trastuzumab (Herceptin[®]); tretinoína, ATRA (Vesanoid[®]); Mostaza de Uracilo (Cápsulas de Mostaza de Uracilo[®]); valrubicina (Valstar[®]); vinblastina (Velban[®]); vincristina (Oncovin[®]); vinorelbina (Navelbine[®]); y zoledronato (Zometa[®]).

Y otra realización adicional de la divulgación es un procedimiento para el tratamiento del cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I en combinación con paclitaxel o trastuzumab.

La presente invención también incluye una composición farmacéutica útil para el tratamiento o prevención del cáncer que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y un compuesto seleccionado de: un modulador de receptores de estrógeno, un modulador de receptores de andrógeno, un modulador de receptores de retinoides, un agente citotóxico/citoestático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenil-proteína transferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de proteasa del VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ ; un inhibidor de la señalización y supervivencia celular, un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y un agente inductor de la apoptosis.

Cualquiera de una o más de las dosificaciones específicas y programas de dosificación de los compuestos de la presente invención también pueden ser aplicables a uno cualquiera o más de los agentes terapéuticos a usar en el tratamiento de combinación (denominado en lo sucesivo en el presente documento el "segundo agente terapéutico").

Además, la dosificación específica y el programa de dosificación de este segundo agente terapéutico puede variar adicionalmente y la dosis óptima, programa de dosificación y vía de administración se determinará basándose en el agente segundo terapéutico específico a usar.

Por supuesto, la vía de administración de los compuestos de la presente invención es independiente de la vía de administración del segundo agente terapéutico. En una realización, la administración de un compuesto de la presente invención es por administración oral. En otra realización, la administración de un compuesto de la presente invención es por administración intravenosa. Por tanto, de acuerdo con estas realizaciones, un compuesto de la presente invención se administra por vía oral o por vía intravenosa y el segundo agente terapéutico puede administrarse por vía oral, por vía parenteral, por vía intraperitoneal, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía transdérmica, por vía sublingual, por vía intramuscular, por vía rectal, por vía transbucal, por vía intranasal, por vía liposomal, mediante inhalación, por vía vaginal, por vía intraocular, mediante administración local por catéter o endoprótesis vascular, por vía subcutánea, por vía intraadiposa, por vía intraarticular, por vía intratecal o en una forma de dosificación de liberación lenta.

Además, un compuesto de la presente invención y el segundo agente terapéutico pueden administrarse mediante el mismo modo de administración, es decir, los dos agentes pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por IV. Sin embargo, dentro del ámbito de la presente invención, también se encuentra administrar un compuesto de la presente invención mediante un modo de administración, por ejemplo oral y administrar el segundo agente terapéutico mediante otro modo de administración, por ejemplo IV o cualquiera de los otros modos de administración descritos anteriormente en el presente documento.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de las enseñanzas contenidas en el presente documento.

ENSAYOS

Los compuestos de la presente invención descritos en los Ejemplos se ensayaron mediante los ensayos descritos a

continuación y se encontró que tenían actividad inhibitoria de MET. En la bibliografía se conocen otros ensayos y expertos en la materia podrían realizarlos fácilmente (véanse, por ejemplo, las Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2005/0075340 A1, 7 de abril del 2005, páginas 18-19; y la Publicación PCT WO 2005/028475, 31 de marzo del 2005, páginas 236-248).

5 I. Ensayos quinasa *in vitro*

Se usaron dominios citosólicos dirigidos por GST recombinante de c-Met humano y otros receptores de tirosina quinasa incluyendo c-Met de ratón, Ron humano, KDR, IGFR, EGFR, FGFR, Mer, TrkA y Tie2 para determinar si los compuestos de la presente invención modulan las actividades enzimáticas de estas quinasa.

10 En un sistema de baculovirus (Pharming), de acuerdo con un protocolo recomendado por el fabricante, se expresaron dominios citosólicos dirigidos por GST recombinante de c-Met solubles y otros receptores de tirosina quinasa. El ADNc que codificaba cada dominio citosólico se subclonó en un vector de expresión de baculovirus (pGcGHT-A, B o C, Pharmingen) que contenía en un tramo 6x etiquetas de histidina y una etiqueta de GST. La construcción del plásmido resultante y el ADN del baculovirus BaculoGold (Pharming) se usaron para
15 cotransfectar células de insecto Sf9 o Sf21. Después de confirmar la expresión de la fusión de quinasa etiquetada con GST, se produjo una reserva de baculovirus recombinante de elevada titulación, se optimizaron las condiciones de expresión y se realizó una expresión aumentada de la fusión KDR-GST de rata. La fusión quinasa se purificó después a partir del lisado de células de insecto por cromatografía de afinidad usando glutatión agarosa (Pharming). La proteína purificada se dializó contra glicerol al 50 %, DTT 2 mM, Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) y se conservó a -20 °C. Las concentraciones de proteína de las proteínas de fusión se determinaron usando el Ensayo
20 Plus Protein (Pierce) con BSA como patrón.

Las actividades quinasa c-Met y otras quinasa se midieron usando una versión modificada del ensayo tirosina quinasa resuelto en tiempo homogéneo descrito por Park y col. (1999, Anal. Biochem. 269:94-104).

El procedimiento para determinar la fuerza de un compuesto para inhibir c-Met quinasa comprende las siguientes etapas:

- 25 1. En una placa de 96 pocillos, preparar soluciones del compuesto diluido en serie con un factor de dilución de 3 en dimetil sulfóxido (DMSO) al 100 % a 20X de las concentraciones finales deseadas.
2. Preparar una mezcla de reacción maestro que contenga MgCl₂ 6,67 mM, NaCl 133,3 mM, Tris-HCl 66,7 mM (pH 7,4), BSA 0,13 mg/ml, ditiotreitól 2,67 mM c-Met recombinante 0,27 nM y sustrato de péptido sintético biotinilado 666,7 nM (biotina-ahx-EQEDEPEGDYFEWLE-CONH₂) (SEC ID N°: 1).
30 3. En una placa de ensayo negra, añadir 2,5 µl de la solución del compuesto (o DMSO) y 37,5 µl de la mezcla de reacción maestro por pocillo. Iniciar la reacción quinasa añadiendo 10 µl de MgATP 0,25 mM por pocillo. Dejar que la reacción prosiga durante 80 min a temperatura ambiente. Las condiciones finales para la reacción son c-Met 0,2 nM, sustrato 0,5 µM, MgATP 50 µM, MgCl₂ 5 mM, NaCl 100 mM, DTT 2 mM, BSA 0,1 mg/ml, Tris 50 mM (pH 7,4) y DMSO al 5 %.
35 4. Detener la reacción quinasa con 50 µl de tampón de Parada/Detección, que contenga EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, TRITON X-100 al 0,1 %, anticuerpo PY20 anti-fosfotirosina marcado con Eu-quelado 0,126 µg/ml (n° de cat. AD0067, PerkinElmer) y conjugado con estreptavidina-alofococianina 45 µg/ml (n° de cat. PJ25S, Prozyme).
5. Leer las señales de FRTH sobre un lector Victor (PerkinElmer) en modo FRTH después de 60 minutos.
40 6. Determinar el valor CI₅₀ ajustando la relación observada entre la concentración del compuesto y la señal de FRTH con una ecuación logística de 4 parámetros.

Esencialmente, se usó el mismo procedimiento para determinar la fuerza de los compuestos para inhibir c-Met de ratón, Ron humano, KDR, IGFR, EGFR, FGFR, Mer, TrkA y Tie2 excepto que la concentración de la enzima varió en ensayos individuales (c-Met de ratón 0,2 nM; Ron 2,5 nM, KDR 8 nM; IGFR 0,24 nM; EGFR 0,24 nM; FGFR 0,14 nM; Mer 16 nM; TrkA 8 nM; Tie2 8 nM).

45 En el ensayo anterior se ensayaron, en los Ejemplos, los compuestos 3 a 54 y se encontró que tenían un valor CI₅₀ ≤ 50 µM.

II. Ensayo de autofosforilación de c-Met basado en células

50 Se usó un ensayo ELISA de tipo sándwich para valorar la autofosforilación de MET en células MKN45 de cáncer gástrico en las que MET se activa de manera constitutiva. En resumen, se trató previamente una monocapa de células con los compuestos o con vehículo y después se lisó. En un lisado celular un anticuerpo anti-MET inmovilizado sobre una superficie de plástico capturó MET. Después, se dejó que un anticuerpo anti-fosfotirosina genérico o uno de los diversos anticuerpos anti-fosfo-MET específicos se uniesen al MET capturado y se detectó usando un anticuerpo secundario conjugado con HRP.

55 El procedimiento para determinar la fuerza de un compuesto para inhibir la autofosforilación de MET en células MKN45 comprende las siguientes etapas:

ES 2 370 419 T3

Día 1

1. Revestir una placa ELISA de 96 pocillos, durante una noche a 4 °C, con 100 µl/pocillo de 1 µg/ml de solución de anticuerpo de captura (Af276, R&D).
2. Sembrar una placa de cultivo de 96 pocillos distinta con células MKN45 a 90.000 células/pocillo en 0,1 ml de medio de cultivo (RPMI 1640, FBS al 10 %, Pen-Strep 100 µg/ml, L-glutamina 100 µg/ml y HEPES 10 mM) y cultivar durante una noche a 37 °C/CO₂ al 5 % hasta una confluencia del 80-90 %.

Día 2

1. Lavar la placa ELISA 4 X con 200 µl/pocillo de tampón de lavado (TBST+, BSA al 0,25 %). Incubar la placa ELISA con 200 µl/pocillo de tampón de bloqueo (TBST + BSA al 1,5 %) durante 3-5 h a TA.
2. Preparar una serie de dilución semilogarítmica del compuesto 200 X en DMSO. Diluir la serie a 10 X con medio de ensayo (RPMI 1640, FBS al 10 % y HEPES 10 mM).
3. Añadir 10 X soluciones del compuesto (11 µl/pocillo) a la placa de cultivo que contiene las células MKN45. Incubar la placa a 37 °C/CO₂ al 5 % durante 60 minutos.
4. Lisar las células con 100 µl/pocillo de tampón de lisis (Tris 30 mM, pH 7,5, EDTA 5 mM, NaCl 50 mM, pirofosfato de sodio 30 mM, NaF 50 mM, Na₃VO₄ 0,5 mM, bisperoxo(1,10-fenantrolin)-oxovanadato potásico 0,25 mM, NP40 al 0,5 %, Triton X-100 al 1 %, glicerol al 10 % y un cóctel de inhibidor de proteasa) a 4 °C durante 90 minutos.
5. Retirar el tampón de bloqueo de la placa ELISA, lavar la placa 4 X con 200 µl/pocillo de tampón de lavado. Transferir 90 µl/pocillo del lisado de células MKN45 desde la placa de cultivo a la placa ELISA. Incubar la placa de ensayo herméticamente cerrada a 4 °C agitando suavemente durante una noche.

Día 3

1. Lavar las placas ELISA 4 veces con 200 µl/pocillo de tampón de lavado.
2. Incubar con anticuerpo de detección primario 100 µl/pocillo (1 µg/ml en TBST + BSA al 1 %) durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se usaron los siguientes anticuerpos primarios: 4G10 de UpState, anti-pMet(1349) y anti-pMet(1369), ambos de Biosource.
3. Lavar las placas ELISA 4 veces con tampón de lavado. Añadir 100 µl/pocillo de anticuerpo secundario (1:1000 anti IgG de ratón - HRP diluido en TBST + BSA al 1 % para el 4G10, o 1:1000 anti IgG de conejo -HRP para anti-pMet(1349) y anti-pMet (1365)). Incubar a temperatura ambiente mezclando suavemente durante 1,5 horas. Lavar 4 X con 200 µl/pocillo de tampón de lavado.
4. Añadir 100 µl/pocillo de reactivo Quanta Blu (Pierce) e incubar a temperatura ambiente durante 8 minutos. Leer la fluorescencia (longitud de onda de Excitación: 314 nm, longitud de onda de emisión: 425 nm) sobre un lector de placa Spectramax Gemini EM (Molecular Devices).
5. La CI₅₀ se calcula ajustando la relación entre la concentración del compuesto y la señal de fluorescencia con una ecuación logística de 4 parámetros.

35 **III. Ensayo de viabilidad/proliferación de células MKN45**

Se sabe que las células MKN45 de cáncer gástrico humano sobreexpresan c-Met activado de manera constitutiva. Se descubrió que el silenciamiento parcial de c-Met mediado por ARNip inducía una inhibición de crecimiento y apoptosis pronunciadas en células MKN45, lo que sugería una función vital de c-Met en esta línea celular. El ensayo descrito en el presente documento mide el efecto de los inhibidores de c-Met sobre la proliferación/viabilidad de las células MKN45. El procedimiento para determinar la fuerza de un compuesto para inhibir la proliferación/viabilidad de MKN45 comprende las siguientes etapas.

El día 1, en una placa de 96 pocillos, se siembran células MKN45 a 3000 células/ 95 µl de medio (RPMI/FCS al 10 %, HEPES 100 mM, penicilina y estreptomycin) por pocillo. La placa se guarda en una incubadora a 37 °C/CO₂ al 5 %. En DMSO, se preparan soluciones del compuesto diluidas en serie con factor de dilución de 3 a 1000 X de las concentraciones finales deseadas.

El día 2, se preparan soluciones del compuesto 50 X diluyendo las soluciones del compuesto 1000 X con el medio. Se añaden 5 µl 20 X de la solución del compuesto por pocillo al cultivo de células MKN45 descrito anteriormente. Se introduce de nuevo la placa en la incubadora.

El día 5, se añade tampón de lisis 50 µl (Kit de Reactivos ViaLight, Nº de Catálogo LT07-221, Cambrex): por pocillo. Se realiza la lisis de las células a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añaden 50 µl de reactivo de detección (Kit de Reactivos ViaLight) y se incuba durante 3 minutos. La placa se lee sobre un TOPCOUNT (PerkinElmer) en modo luminiscente. El valor de CI₅₀ se calcula ajustando la relación entre la concentración del compuesto y la señal luminiscente con una ecuación logística de 4 parámetros.

IV. Ensayo de migración celular inducido por HGF

Se ensayó la migración de células HPAF de cáncer pancreático inducida por HGF usando placas de inserción de 96

multipocillos BD Falcon Fluoroblock (Nº de Cat. 351164, BD Discovery Labware). La placa constaba de pocillos, cada uno de los cuales tenía una membrana microporosa que separaba las cámaras superior e inferior. Las células de cáncer pancreático se sembraron en la placa en el lado superior de la membrana y migraron al lado inferior de la membrana en respuesta al quimioatrayente añadido en la cámara inferior. Las células del lado inferior de la membrana se marcaron con un colorante fluorescente y se detectaron mediante un lector de placa fluorescente. El procedimiento para determinar la fuerza de un compuesto para inhibir la migración de las células comprende las siguientes etapas.

1. Preparar, en DMSO al 100 %, soluciones del compuesto de ensayo de concentraciones finales 1000 X
2. Diluir las soluciones anteriores 50 X con DMEM/FCS al 10 % para obtener soluciones del compuesto de 20 X de las concentraciones finales.
3. Cargar cada cámara inferior de una placa de inserción de 96 multipocillos Fluoroblock con 180 µl de DMEM/FCS al 10 % y sembrar en placa 8.000 células HPAF de cáncer pancreático en DMEM 50 µl/FCS al 10 % en cada cámara superior.
4. 1-2 horas después del sembrado en placa, añadir 2,5 µl y 10 µl de una solución de compuesto 20 X en la cámara superior e inferior respectivamente. Incubar la placa a 37 °C durante 60 minutos y después añadir HGF concentrado a la cámara inferior a una concentración final de de HGF de 15 ng/ml. Las placas de inserción se incubaron durante una noche durante 20 horas.
5. Añadir una parte alícuota de un colorante de Calceina concentrada (Molecular Probes) a cada cámara inferior para proporcionar 5 µg/ml de concentración colorante final y las células se marcan durante 1 hora. Lavar cada cámara inferior con 200 µl de DMEM /FCS al 10 %.
6. Leer la fluorescencia sobre un lector Victor (PerkinElmer) en modo de lectura inferior (longitud de onda de excitación: 485 nm, longitud de onda de emisión: 535 nm).
7. El valor CI_{50} se calcula ajustando la relación entre la concentración del compuesto y la señal de fluorescencia con una ecuación logística de 4 parámetros.

25 Ejemplos

Los ejemplos proporcionados pretenden ayudar a una comprensión adicional de la invención. Los materiales particulares empleados, especies y condiciones pretenden ser ilustrativas de la invención y no limitantes del alcance razonable de la misma.

Ejemplo 1

30 Etapa 1: Cloruro de 2-[(E/Z)-2-(4-bromofenil)vinil]-3-carboxi-5-cloropiridinio

Se añadió terc-butóxido potásico (solución 1 M en THF, 60 ml, 60 mmol) a una solución de 4-bromobenzaldehído (5,6 g, 30 mmol) y 5-cloro-2-metilnicotinato de metilo (Marcoux, J.-F.; Marcotte, F.-A.; Wu, J.; Dormer, P.G.; Davies, I.W.; Hughes, D.; Reider, P.J. J. Org. Chem. 2001, 66, 4194-4199) (5,6 g, 30 mmol) en 200 ml de THF a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La suspensión de reacción se concentró, dando sólidos de color amarillo/naranja y después se añadieron 50 ml de agua y 50 ml de HCl 6 N. Después de agitar la suspensión resultante durante 30 minutos, se añadieron 200 ml de EtOH y la suspensión se agitó durante 4 horas. La suspensión se filtró y se secó, proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 8,76 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,60-7,54 (m, 4H). EMBR (IQPA) calculado para C₁₄H₁₀BrClNO₂ [M+H]⁺, 338,0; observado 337,9.

40 Etapa 2: 7-bromo-3-cloro-5H-benzof[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (Compuesto 1)

Se añadió cloruro de 2-[(E/Z)-2-(4-bromofenil)vinil]-3-carboxi-5-cloropiridinio (11,2 g, 29,9 mmol) a 50 ml de ácido polifosfórico y se calentó a 200 °C. Después de 12 horas, la solución se vertió en hielo y 250 ml de solución 5 N de hidróxido sódico, y después se añadió una solución 5 N de hidróxido sódico para ajustar un pH 10. La mezcla se diluyó en 2 l de diclorometano, se añadieron 100 g de Celite y la suspensión se agitó durante 15 minutos. Los sólidos se filtraron a través de un embudo de vidrio sinterizado y se desecharon. La fase líquida se vertió en un embudo de decantación y la fase orgánica se aisló. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el Compuesto 1. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (d, 1H); 8,50 (d, 1H); 8,41 (d, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,20 (d, 1H). EMBR (IQPA) calculado para C₁₄H₈BrClNO [M+H]⁺, 320,0; observado 320,0.

50 Ejemplo 2

Etapa 1: 2-metil-5-fenilpiridina-3-carbotioato de S-(4-metilfenilo)

A una solución a 0 °C de ácido 2-metil-5-fenilnicotínico (100 mg, 0,40 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (344 µl, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C. Después de 3 horas, la mezcla se concentró a sequedad, se disolvió en benceno (2 x 5 ml) y se concentró de nuevo. Después de la disolución del residuo en bruto en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0 °C se añadieron piridina (1 ml, 0,92 M en CH₂Cl₂), 4-dimetilaminopiridina (10 mg, 0,08 mmol) y 4-metiltiofenol (60 mg, 0,48 mmol). Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de hexanos al 100-80 %/EtOAc), proporcionando el compuesto del título. EMBR (IQPA) calculado para C₂₀H₁₆NOS [M+H]⁺, 320,1; observado 320,1.

Etapa 2: 2-[(2-metil-5-fenilpiridin-3-il)carbonil]benzaldehído.

Se combinaron en un matraz seco 2-metil-5-fenilpiridina-3-carbotioato de S-(4-metilfenilo) (100 mg, 0,31 mmol), tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (89,6 mg, 0,47 mmol), Pd₂dba₃CHCl₃ (26 mg, 0,025 mmol), tri-2-furilfosfina (17,3 mg, 0,074 mmol) y ácido 2-formilfenilborónico (51,7 mg, 0,34 mmol). El matraz se purgó con argón y se añadieron 3,0 ml de THF. Se burbujeó argón a través de la solución durante 5 minutos y la solución se agitó y se calentó a 50 °C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de hexanos al 100-70 %/EtOAc), proporcionando el compuesto del título. EMBR (IQPA) calculado para C₂₀H₁₆NO₂ [M+H]⁺, 302,1; observado 302,1.

Etapa 3: 3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona.

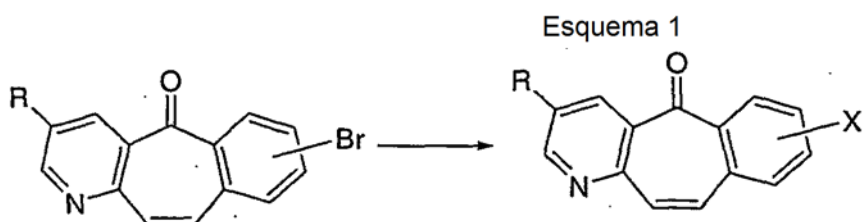
Un matraz se cargó con 2-[(2-metil-5-fenilpiridin-3-il)carbonil]benzaldehído (6,2 mg, 0,02 mmol) y MeOH (1 ml). Se añadió LiHMDS (25 µl, 1,0 M en THF) y el recipiente se calentó en el microondas de la serie Biotage Initiator durante 30 min a 100 °C. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN al 0-100 %/agua con un modificador de TFA al 0,1 %), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 9,15 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,66 (t, 1H), 7,54 (t, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (d, 1H). EMBR (IQPA) calculado para C₂₀H₁₄NO [M+H]⁺, 284,1; observado 283,8.

Los siguientes compuestos se fabricaron usando los procedimientos experimentales que se han descrito anteriormente, pero usando los ácidos 2-formilfenilborónicos apropiadamente sustituidos, que se prepararon de acuerdo con procedimientos bibliográficos.

Tabla 1

Compuesto	Estructura	Nombre	EM (M+1)
2		7-bromo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona	calculado 362,0 (M+H) ⁺ ; observado 362,0 (M+H) ⁺

30



Ejemplo 3

3-cloro-7-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona.

Se combinaron 7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (3,0 g, 9,40 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (Pd₂(dba₃)) (43 mg, 0,047 mmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP) (88 mg, 0,141 mmol) y terc-butóxido sódico (1,08 g, 11,3 mmol) en un matraz seco a través de cual se purgó argón. El matraz se cargó con 100 ml de dioxano seco, se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (1,41 ml, 9,40 mmol) y la mezcla se roció con argón durante 5 minutos. La reacción se calentó a 100 °C y se agitó en una atmósfera de argón. Después de 2 h la reacción se concentró, se disolvió en 400 ml de acetato de etilo y se lavó con

100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Los sólidos resultantes se suspendieron en 50 ml de metanol caliente y después se dejaron enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y se secaron, proporcionando el compuesto del título. EMBR (IQPA) calculado para $C_{23}H_{20}ClN_2O_3$ [M+H]⁺, 407,1; observado 407,1.

5 Ejemplo 4

7-amino-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona.

Procedimiento A:

Se combinaron en un matraz seco 7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (1,05 g, 3,30 mmol), Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0,00825 mmol), BINAP (15 mg, 0,0248 mmol) y benzofenona imina (0,662 ml, 3,95 mmol). El matraz se cargó con 40 ml de tolueno seco seguido de terc-butóxido sódico (0,444 g, 4,62 mmol). Se burbujeó argón a través de la solución durante 5 minutos. La solución de reacción se calentó a 110 °C y se agitó en una atmósfera de argón. Después de 2,5 horas, la reacción se concentró, se añadieron 20 ml de THF y 1 ml de ácido clorhídrico 6 N y la solución resultante se agitó. Después de 2 horas, la solución se vertió en 300 ml de acetato de etilo, 100 ml de bicarbonato sódico saturado y 200 ml de agua. Las fases orgánicas se separaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo al 0-30 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, 1H); 8,55 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,01 (dd, 1H); 4,15 (s, 2H). EMBR (IQPA) calculado para C₁₄H₁₀ClN₂O [M+H]⁺, 257,0; observado 257,1.

Procedimiento B:

Se disolvió 3-cloro-7-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (1,1 g, 2,7 mmol) en 8 ml de metanol y 30 ml de diclorometano. Después, se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se concentró, se disolvió en 500 ml de acetato de etilo y se lavó con 200 ml de bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de metanol al 0-10 %/diclorometano) y HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-100 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %), proporcionando el compuesto del título. EMBR (IQPA) calculado para C₁₄H₁₀ClN₂O [M+H]⁺, 257,0; observado 257,1.

Ejemplo 5

N-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida.

Procedimiento A:

Se añadieron 7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (5,00 g, 15,7 mmol), metil sulfonamida (1,49 g, 15,7 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,714 g, 0,78 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina) xanteno (XANTPHOS) (1,36 g, 2,35 mmol) y carbonato de cesio (15,3 g, 47,0 mmol) a un matraz seco a través del cual se purgó argón. El matraz se cargó con 100 ml de dioxano seco y el argón se burbujeó a través de la solución durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C y se agitó en una atmósfera de argón. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se concentró y se disolvió en 2000 ml de acetato de etilo y 1000 ml de agua. La fase orgánica se separó, se lavó con 500 ml de salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Los sólidos resultantes se disolvieron en 150 ml de una mezcla 3:1 de diclorometano caliente/metanol y se dejaron enfriar a temperatura ambiente con agitación. Después de 3 h, se añadieron 150 ml de hexanos y la suspensión resultante se dejó en agitación. Después de 12 horas, se añadieron 50 ml más de hexanos. Después de 4 horas, los sólidos se filtraron y se secaron, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento B:

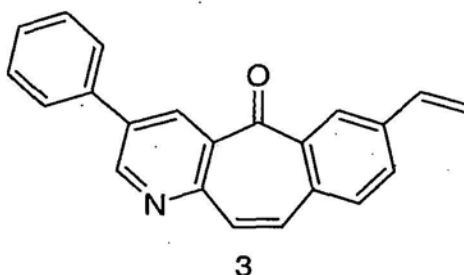
Se añadieron 7-amino-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (0,70 g, 2,7 mmol), trietilamina (0,83 ml, 5,94 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,42 ml, 5,4 mmol) a 40 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C. La solución se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico y se agitó. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en 300 ml de acetato de etilo y 250 ml de agua. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando N,N-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)bis-metanosulfonamida en bruto.

La N,N-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)bis-metanosulfonamida en bruto (1,1 g, 2,7 mmol) se disolvió en 150 ml de metanol, después se añadieron 5 ml de una solución 5 N de hidróxido sódico y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la solución de reacción se concentró parcialmente y se disolvió en 250 ml de acetato de etilo, 150 ml de agua y 50 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (d, 1H); 8,54 (d, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 6,78 (s, 1H); 3,12 (s, 3H). EMBR (IQPA) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 335,0; observado 335,1.

5

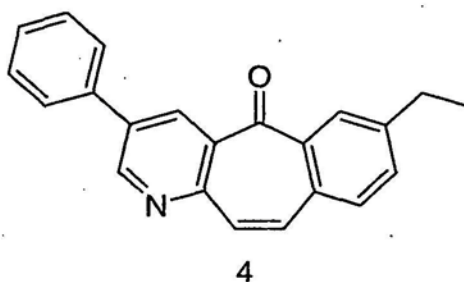
Ejemplo 6

3-fenil-7-vinil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona.

Un tubo de ensayo equipado con un tapón de goma revestido con Teflon se cargó con el compuesto 2 (100,0 mg, 0,276 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mg, 0,014 mmol), tri-n-butilvinilestaño (0,089 ml, 0,30 mmol) y 3 ml de dioxano. La mezcla se roció con Ar durante 10 min y después se calentó a 95 °C durante una noche. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 10-70 %/hexanos), proporcionando un sólido de color blanco. Este sólido se disolvió en 10 ml de 1:1:1 de una mezcla de EtOAc/diclorometano/agua y se añadieron 82 mg de CsF. Después de 2 h, la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 . La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente por etapas de EtOAc al 0-10-20-100 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título 3. RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 9,14 (s, 1H); 8,78 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,75-7,78 (m, 1H); 7,70-7,74 (m, 2H); 7,59 (d, 1H); 7,50-7,55 (m, 2H); 7,40-7,47 (m, 2H); 7,30 (d, 1H); 6,85 (dd, 1H); 5,95 (d, 1H); 5,43 (d, 1H). EMBR (IQPA) calculado para $(\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{NO})$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 310:1; observado 310,2.

20

Ejemplo 7

7-etil-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona.

Un matraz se cargó con el compuesto 3 (20,0 mg, 0,065 mmol), 8 mg de paladio al 10 % sobre carbono, 3 ml de EtOH, 3 ml de EtOAc y 0,5 ml de HCl 1 N. El matraz se equipó con un grifo de tres vías con un globo de hidrógeno, después se evacuó y se lavó abundantemente cuatro veces con hidrógeno. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de Nylon de 0,45 μ , se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (CH_3CN al 20-100 %/agua con un modificador de TFA al 0,1 %), proporcionando el compuesto del título 4. RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 9,13 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,70-7,73 (m, 2H); 7,49-7,55 (m, 4H); 7,42-7,46 (m, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,28 (d, 1H); 2,81 (c, 2H); 1,31 (t, 3H). EMBR (IQPA) calculado para $(\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO})$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 312,1; observado 312,2

30

Ejemplo 8

Etapas 1: Ácido (3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)borónico

5 Se mezclaron 7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (1,00 g, 3,12 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,146 g, 0,16 mmol), triciclohexilfosfina (0,104 g, 0,37 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,87 g, 3,43 mmol) y acetato potásico (0,61 g, 6,23 mmol) en un matraz seco a través del cual se purgó argón. El matraz se cargó con 40 ml de dioxano seco y el argón se burbujeó a través de la solución durante 15 minutos. La reacción se calentó a 95 °C y se agitó en una atmósfera de argón. Después de 6 h, la mezcla de reacción se vertió en 500 ml de acetato de etilo y 100 ml de cloruro de amonio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título. EMBR (IQPA) calculado para C₁₄H₁₀BCINO₃ [M+H]⁺, 286,0; observado 286,1.

Etapa 2: 3-cloro-7-hidroxi-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona

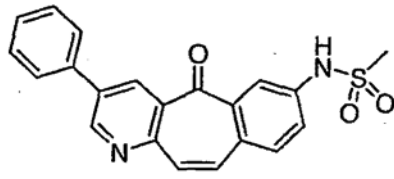
10 Se disolvió ácido (3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)borónico (1,00 g, 3,5 mmol) en una solución a 0 °C de 25 ml de THF, 25 ml de agua, 0,5 ml de ácido acético y 0,5 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % (p/p). La solución se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 6 h, la mezcla de reacción se concentró parcialmente y se disolvió en 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando los sólidos. Los sólidos se disolvieron en 20 ml de diclorometano y 60 ml hexanos y se agitaron en forma de sólidos cristalizados en la solución. Después de 2 horas, los sólidos cristalinos se filtraron y se secaron, proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 10,50 (s, 1H); 8,93 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,12 (d, 1H). EMBR (IQPA) calculado para C₁₄H₉CINO₂ [M+H]⁺, 258,0; observado 258,1.

20 Los siguientes compuestos se fabricaron de acuerdo con el Esquema 1. Se emplearon modificaciones sintéticas adicionales en la preparación de algunos de los compuestos.

Tabla 2

Compuesto	Estructura	Nombre	EM (M+1)
5		7-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona	calculado 449,2 (M+H) ⁺ ; observado 449,2 (M+H) ⁺
6		7-amino-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona	calculado 299,1 (M+H) ⁺ ; observado 299,1 (M+H) ⁺
7		2-hidroxi-N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)propanamida	calculado 371,1 (M+H) ⁺ ; observado 371,1 (M+H) ⁺
8		7-isobutil-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (M+H) ⁺	calculado 340,2 (M+H) ⁺ ; observado 340,2

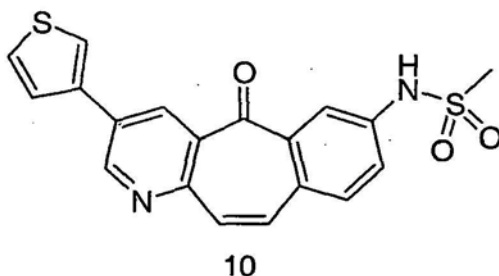
9



N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida

calculado
377,1
(M+H)+;
observado
377,1 (M+H)+

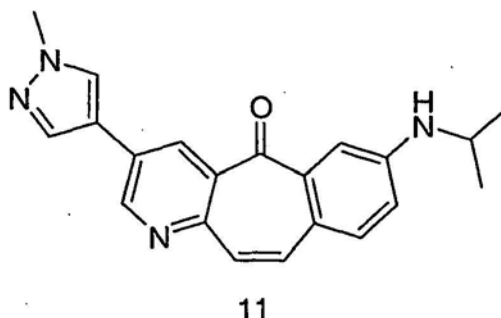
Ejemplo 9

N-[5-oxo-3-(3-tienil)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida.

5 Se combinaron N-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida (0,100 g, 0,30 mmol), ácido 3-tienilborónico (0,077 g, 0,60 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mg, 0,009 mmol) y carbonato potásico (0,124 g, 0,90 mmol) en un matraz seco. El matraz se purgó con argón y se añadieron 5 ml de dioxano seco. Se burbujeó argón a través de la solución durante 5 minutos y la solución se agitó y se calentó a 100 °C. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de acetato de etilo, 100 ml de agua y 25 ml de cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 30-100 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 10,40 (s, 1H); 9,34 (d, 1H); 8,70 (d, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,73 (m, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,26 (d, 1H); 3,08 (s, 3H). EMBR (IQPA) calculado para C₁₉H₁₅N₂O₃S₂ [M+H]⁺, 383,0; observado 383,1.

10

Ejemplo 10



15 7-(isopropilamino)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona.

Se combinaron 3-cloro-7-(isopropilamino)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (0,030 g, 0,09 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,004 g, 0,004 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,039 g, 0,19 mmol), fluoruro potásico (0,018 g, 0,316 mmol) y tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (0,003 g, 0,009 mmol) en un tubo para microondas. El tubo se purgó con argón y se añadieron 2 ml de DMF seca. La solución se agitó y se calentó a 180 °C en el microondas de la serie Biotage Initiator. Después de 30 minutos, se añadió cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-70 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,05 %), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (d, 1H); 8,64 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,14 (m, 2H); 6,85 (dd, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,76 (septuplete, 1H); 1,22 (d, 6H). EMBR (IQPA) calculado para (C₂₁H₂₁N₄O) [M+H]⁺, 345,2; observado 345,2.

20

25

Ejemplo 11

N,N-dimetil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]etanamina

30 Se disolvieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,250 g, 1,29 mmol), cloruro de dimetilaminoetilo (0,37 g, 2,58 mmol) y carbonato potásico (0,534 g, 3,87 mmol) en 3 ml de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se calentó en un microondas de la serie Biotage Initiator a 190 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 300 ml de acetato de etilo y 50 ml de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 4,22 (t, 2H); 2,94 (s, 3H); 2,86 (s, 3H); 2,74 (t, 2H); 1,29 (s, 12 H).

35

Ejemplo 12

N'-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-N-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metilsulfamida (Compuesto 12)Etapa 1: (1,4-dioxan-2-ilmetil)metilcarbamato de bencilo

5 Se disolvió clorhidrato de 1-(1,4-dioxan-2-il)-*N*-metilmetanamina (4,83 g, 29 mmol) en 100 ml de diclorometano. Se añadieron cloridocarbonato de bencilo (4,9 ml, 35 mmol) y trietilamina (10 ml, 72 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la solución se concentró, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado y agua. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título (mezcla racémica).

10 La mezcla racémica (6,35 g) se disolvió en 24 ml de heptano y 8 ml de isopropanol. El se resolvió sobre una columna quiral AD (isopropanol al 15 %/heptano), proporcionando 2,9 g del enantiómero A [τ_r : 9,43 min (HPLC analítica quiral, columna AD, 0,46 cm x 25 cm de di, isopropanol al 15 %/heptano, isocrático, caudal = 0,75 ml/min)] y 2,9 g del enantiómero B [τ_r : 10,92 min (HPLC analítica quiral, columna AD, 0,46 cm x 25 cm de di, isopropanol al 15 %/heptano, isocrático, caudal = 0,75 ml/min)]. EMBR (IQPA) calculado para (C₁₄H₂₀NO₄) [M+H]⁺, 266,1; observado, 266,2.

Etapa 2: [(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]metilcarbamato de bencilo

20 Se disolvió (1,4-dioxan-2-ilmetil)metilcarbamato de bencilo (Enantiómero A, 2,9 g, 10,9 mmol) en 50 ml de etanol seco. Se añadieron paladio al 10 % (p/p) sobre carbono (0,29 g) y 1,0 ml de HCl 10 N. El matraz se cerró herméticamente y se lavó abundantemente con hidrógeno. La solución se agitó en un globo de hidrógeno. Después de 12 horas, la solución se filtró a través de celite y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, D⁶-DMSO) δ 8,64 (s, 2H); 3,82-3,75 (m, 2H); 3,69 (d, 1H); 3,64 (d, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,44 (m, 1H); 3,22 (t, 1H); 2,94-2,84 (m, 2H); 2,51 (s, 3H).

Etapa 3: {{{(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil}(metil)amino]sulfonil}carbamato de terc-butilo

25 Se suspendieron clorhidrato de 1-(1,4-dioxan-2-il)-*N*-metilmetanamina (0,760 g, 4,55 mmol), *N*-[1-{{(terc-butoxicarbonil)amino]sulfonil}piridin-4(1H)-ilideno]-*N*-metilmetanaminio (1,51 g, 5,00 mmol) y trietilamina (1,55 ml, 11,4 mmol) en 50 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre sílice (gradiente de acetato de etilo al 50-100 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título. EMBR (IQPA) calculado para (C₁₁H₂₂N₂O₆SNa) [M+Na]⁺, 333,1; observado, 333,1.

Etapa 4: trifluoroacetato de {{{(2R)1,4-dioxan-2-ilmetil}(metil)amino]sulfonil}amonio

35 Se disolvió {{{(1,4-dioxan-2-ilmetil)(metil)amino]sulfonil}carbamato de terc-butilo (1,25 g, 4,03 mmol) en 10 ml de diclorometano y 20 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la solución se concentró y se destiló azeotrópicamente dos veces con heptano, proporcionando el compuesto del título. EMBR (IQPA) calculado para (C₆H₁₅N₂O₄S) [M+H]⁺, 211,1; observado, 211,1.

Etapa 5: N'-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-N-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metilsulfamida

40 Se combinaron en un matraz seco 7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (1,41 g, 4,41 mmol), trifluoroacetato de {{{(2R)1,4-dioxan-2-ilmetil}(metil)amino]sulfonil}amonio (1,30 g, 4,01 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,183 g, 0,20 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,347 g, 0,60 mmol) y carbonato de cesio (3,91 g, 12,0 mmol). Se añadieron 50 ml de dioxano seco y se burbujó argón a través de la solución durante cinco minutos. La solución se agitó y se calentó a 95 °C. Después de 2 horas, la solución se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título. EMBR (IQPA) calculado para (C₂₀H₂₁ClN₃O₅S) [M+H]⁺, 450,1; observado, 450,1.

Ejemplo 13

Síntesis enantioselectiva de [(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]metilcarbamato de benciloEtapa 1: (2S)-2-[(benciloxi)metil]-1,4-dioxano

50 Se disolvieron (2R)-3-(benciloxi)propano-1,2-diol (2,00 g, 11,0 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (708 mg, 2,20 mmol) en 50 ml de 1,2-dicloroetano, después se añadieron rápidamente 50 ml de una solución acuosa al 50 % (p/p) de hidróxido sódico acuoso y la mezcla se calentó a 50 °C. Después de 18 h, se añadieron 50 ml más de 1,2-dicloroetano y 50 ml de una solución al 50 % (p/p) de hidróxido sódico. Después de 8 h, se añadieron 50 ml más de 1,2-dicloroetano. Después de 72 h, la mezcla se diluyó en éter dietílico, se lavó con agua y salmuera, después se

secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, etilacetato/hexanos), proporcionando el compuesto del título. RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,26-7,35 (m, 5H); 4,51-4,56 (m, 2H); 3,72-3,82 (m, 4H); 3,67-3,71 (m, 1H); 3,58-3,64 (m, 1H); 3,38-3,48 (m, 3H).

Etapa 2: [(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]metilcarbamato de bencilo

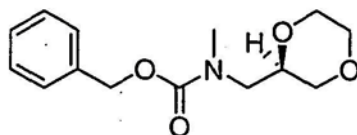
- 5 Un matraz de fondo redondo se cargó con (2S)-2-[(benciloxi)metil]-1,4-dioxano (1,77 g, 8,48 mmol), 902 mg de Pd al 10 %/C y 50 ml de etanol absoluto. Un grifo de tres vías equipado con un globo de hidrógeno se fijó al matraz, después el matraz se evaporó, se cargó de nuevo con hidrógeno (4 x) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró, proporcionando (2S)-1,4-dioxan-2-ilmetanol.
- 10 Un matraz de fondo redondo se cargó con (2S)-1,4-dioxan-2-ilmetanol (115 mg, 0,973 mmol), trietilamina (0,204 ml, 1,46 mmol) y 5 ml de diclorometano y después se enfrió a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (91 μl , 1,17 mmol) mediante una jeringa y la solución se agitó durante 30 minutos a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. La solución se diluyó en diclorometano, se lavó con HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x) y salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, proporcionando metanosulfonato de (2R)-1,4-dioxan-2-ilmetilo.
- 15

Se suspendió hidruro sódico (29 mg, 0,74 mmol) en 2 ml de *N,N*-dimetilformamida (DMF) y se enfriaron a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió mediante una jeringa una solución de metilcarbamato de bencilo (81 mg, 0,49 mmol) en 2 ml de DMF. Después de 20 minutos, se añadió mediante una jeringa una solución de metanosulfonato de (2R)-1,4-dioxan-2-ilmetilo (191 mg, 0,97 mmol) en 2 ml de DMF y la mezcla se calentó a $70\text{ }^\circ\text{C}$. Después de 2 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó en éter dietílico, se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, etilacetato/hexanos), proporcionando el compuesto del título. EMBR (IQPA) calculado para ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 266,1; observado, 266,2.

20

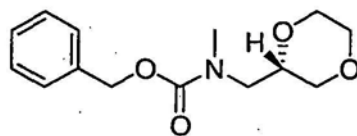
Análisis de [(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]metilcarbamato de bencilo por HPLC analítica [τ_{R} : 10,85 min (HPLC analítica quiral, columna AD, 0,46 cm x 25 cm de di, isopropanol al 15 %/heptano, isocrático, caudal = 0,75 ml/min)] y co-inyección con Enantiómero A del Ejemplo 12 permitido por la siguiente asignación de la estereoquímica para los enantiómeros separados del Ejemplo 12, Etapa 2.

25



Enantiómero A

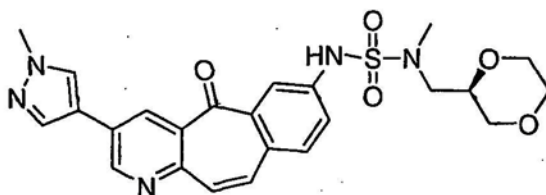
- 30 [(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]metilcarbamato de bencilo



Enantiómero B

[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]metilcarbamato de bencilo

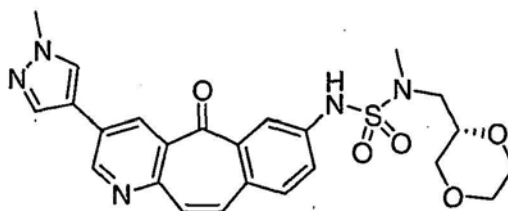
Ejemplo 13A



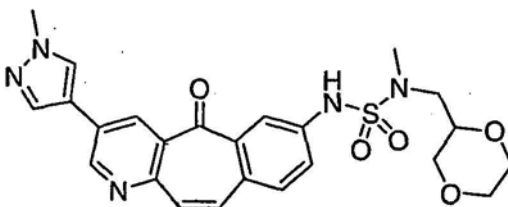
35

N-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N'-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida (Compuesto 13)

Se combinaron en un tubo seco N'-[3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metilsulfamida (0,500 g, 1,11 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,692 g, 3,33 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,051 g, 0,056 mmol), (tBu₃)PBF₄ (0,032 g, 0,11 mmol) y fluoruro potásico (0,212 g, 3,66 mmol). Se añadieron 5 ml de DMF seca y el argón se burbujeó a través de la solución durante cinco minutos. El tubo se cerró herméticamente y se calentó en el microondas de la serie Biotage Initiator a 135 °C durante 20 minutos. La solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexanos seguido de gradiente de metanol al 0-10 %/diclorometano), proporcionando el compuesto en bruto. El material en bruto se cristalizó en una mezcla de 10 ml de metanol, 40 ml de diclorometano y 70 ml de hexanos, proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, D⁶-DMSO) δ 10,52 (s, 1H); 9,20 (d, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,64-3,60 (m, 2H); 3,58-3,54 (m, 1H); 3,54-3,50 (m, 1H); 3,44-3,40 (m, 1H); 3,38-3,34 (m, 1H); 3,14-3,10 (m, 3H); 2,77 (s, 3H). EMBR (IQPA) calculado para (C₂₄H₂₆N₅O₅S)[M+H]⁺, 496,2; observado, 496,2.



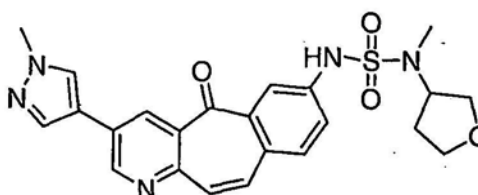
Se preparó N-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N'-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida (Compuesto 13S) usando el procedimiento descrito en los Ejemplos 12 y 13A, pero sustituyendo [(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]metilcarbamato de bencilo (Enantiómero B del Ejemplo 12, Etapa 1) por [(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]metilcarbamato de bencilo en el Ejemplo 12, Etapa 2.



Se preparó una mezcla racémica de N-[1,4-dioxan-2-ilmetil]-N'-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida (Compuesto 13RS) usando el procedimiento descrito en los Ejemplos 12 y 13A, pero sustituyendo el [1,4-dioxan-2-ilmetil]metilcarbamato de bencilo racémico por [(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]metilcarbamato de bencilo en el Ejemplo 12, Etapa 2.

Los componentes enantioméricos de esta mezcla racémica del presente compuesto mediante el siguiente procedimiento: El Compuesto racémico 12RS (0,083 g) se disolvió en una mezcla de 2 ml de metanol y 18 ml de diclorometano. El material se resolvió sobre una columna quiral OD (isopropanol al 70 %/heptano), proporcionando 0,030 g del enantiómero A (Compuesto 13) [t_R : 12,8 min (HPLC analítica quiral, columna OD, 0,46 cm x 25 cm de di, isopropanol al 60 %/heptano, isocrático, caudal = 0,75 ml/min)] y 0,026 g del enantiómero B (Compuesto 13S) [t_R : 15,8 min (HPLC analítica quiral, columna OD, 0,46 cm x 25 cm de di, isopropanol al 60 %/heptano, isocrático, caudal = 0,75 ml/min)].

Ejemplo 14



35

N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(tetrahidrofurano-3-il)sulfamida (Compuesto 14)

Etapa 1: N-metil-N-(tetrahidrofurano-3-il)sulfamida

5 Un matraz se cargó con N-terc-butoxicarbonil-N-[4-(dimetilazaniolilideno)-1,4-dihidropiridin-1-ilsulfonil]azanida (2,19 g, 7,27 mmol), cloruro de N-metiltetrahidrofurano-3-aminio (1,00 g, 7,27 mmol) y trietil amina (1,01 ml, 7,27 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂. Después de 2 h, la solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 10-100 %/hexanos), proporcionando [[metil(tetrahidrofurano-3-il)amino]sulfonil]carbamato de terc-butilo. Se disolvió [[metil(tetrahidrofurano-3-il)amino]sulfonil]carbamato de terc-butilo (1,47 g, 5,23 mmol) en 70 ml de CH₂Cl₂ y 45 ml de ácido trifluoroacético. Después de 1 h, la solución se concentró al vacío, se diluyó en 10
10 CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 4,25-4,31 (m, 1H); 3,79-3,84 (m, 1H); 3,58-3,66 (m, 2H); 3,47-3,52 (m, 1H); 2,56 (s, 3H), 2,04-2,10 (m, 1H); 1,81-1,88 (m, 1H).

Etapa 2: N'-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-N-metil-N-((3R)-tetrahidrofurano-3-il)sulfamida y N-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-N-metil-N-((3R)-tetrahidrofurano-3-il)sulfamida

15 Se añadieron 7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (665 mg, 2,07 mmol), N-metil-N-(tetrahidro-furano-3-il)sulfamida (372 mg, 2,06 mmol), Pd₂(dba)₃ (95 mg, 0,10 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (XANTPHOS) (179 mg, 0,310 mmol) y carbonato de cesio (2,02 g, 6,19 mmol) a un matraz seco a través del cual se purgó argón. El matraz se cargó con 30 ml de dioxano seco y el argón se burbujeó a través de la solución durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C y se agitó en una atmósfera de argón. Después de 2
20 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, etilacetato/hexanos), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H); 8,97 (d, 1H); 8,50 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,54 (dd, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 4,47-4,53 (m, 1H); 3,75-3,80 (m, 1H); 3,42-3,53 (m, 3H); 2,67 (s, 3H); 1,93-2,00 (m, 1H); 1,50-1,72 (m, 1H); EMBR (IQPA) calculado para (C₁₉H₁₉ClN₃O₄S) [M+H]⁺, 420,1; observado, 420,1. La mezcla racémica se disolvió en 5 mg/ml de 5:1 de metanol/dimetilsulfóxido y se resolvió a través de HPLC quiral (columna Chiracel OJ-H, 21 mm x 250 mm, metanol al 40 %/dióxido de carbono supercrítico, caudal = 50 ml/min, 100 bar de presión de salida), proporcionando el enantiómero A (τ_R = 6,33 min) y el enantiómero B (τ_R = 7,9 min)

30 Etapa 3: N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)sulfamida y N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-((3S)-tetrahidrofurano-3-il)sulfamida

Los enantiómeros separados se realizaron en la siguiente etapa de la misma manera. Se describe un procedimiento para el Enantiómero B.

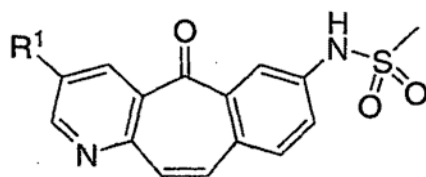
35 Se combinaron en un tubo seco N'-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-N-metil-N-(tetrahidrofurano-3-il)sulfamida, Enantiómero B (0,070 g, 0,17 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,069 g, 0,33 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,008 g, 0,0085 mmol), (tBu₃)PBF₄ (0,005 g, 0,017 mmol) y fluoruro potásico (0,032 g, 0,56 mmol). Se añadió 1,0 ml de DMF seca y el argón se burbujeó a través de la solución durante cinco minutos. El tubo se cerró herméticamente y se calentó en un reactor para microondas de la serie Biotage Initiator a 100 °C durante 30 minutos. La solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por HPLC cromatografía (gradiente de acetonitrilo al 20-100 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,05 %), proporcionando el compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, seguido de gradiente de metanol al 0-20 %/diclorometano). El material aislado se disolvió en una cantidad mínima de metanol al 25 %/diclorometano y se añadieron hexanos hasta que se dio la precipitación. El precipitado se filtró, proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, D⁶-DMSO) δ 10,55 (s, 1H); 9,20 (d, 1H); 8,58 (d, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,52 (dd, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 4,48-4,53 (m, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,74-3,80 (m, 1H); 3,42-3,54 (m, 3H); 2,68 (s, 3H); 1,93-2,00 (m, 1H); 1,65-1,72 (m, 1H). EMBR (IQPA) calculado para (C₂₃H₂₄N₅O₄S) [M+H]⁺, 466,2; observado, 466,2.

50 La mezcla racémica de N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N(tetrahidrofurano-3-il)sulfamida se preparó usando el procedimiento anterior partiendo de la mezcla racémica de la Etapa 2.

Los siguientes ésteres compuestos se fabricaron de acuerdo con los procedimientos que se han descrito anteriormente. Se prepararon ésteres 1-H-pirazol-4-borónicos que no estaban disponibles en el mercado de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 12.

55

Tabla 3



Comp. N°	R1	Nombre	EM (M+1)
15		N-(5-oxo-3-piridin-4-il-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida	calculado 378,1 (M+H)+; observado 378,1 (M+H)+
16		N-[5-oxo-3-(1H-pirazol-3-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	calculado 367,1 (M+H)+; observado 367,1 (M+H)+
17		N-[5-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	calculado 384,0 (M+H)+; observado 384,0 (M+H)+
18		N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	calculado 381,1 (M+H)+; observado 380,7 (M+H)+
18A		N-[5-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	calculado 367,1 (M+H)+; observado 366,7 (M+H)+
19		N-(3-[1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida, 3TFA o 3HCl	calculado 438,2 (M+H)+; observado 437,7 (M+H)+
20		N-{3-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il}metanosulfonamida	calculado 494,1 (M+H)+; observado 493,6 (M+H)+

(continuación)

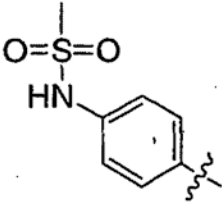
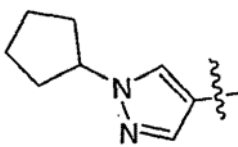
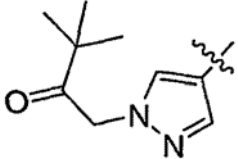
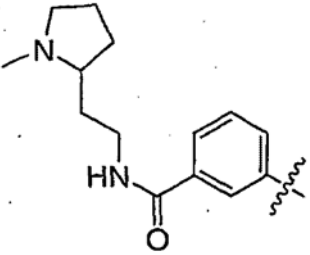
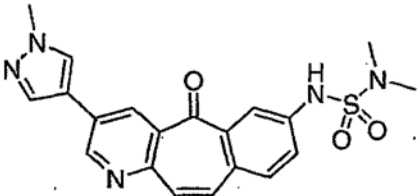
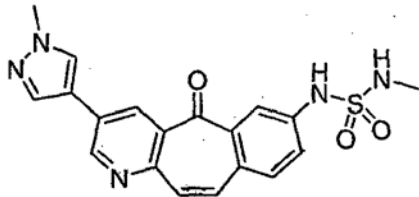
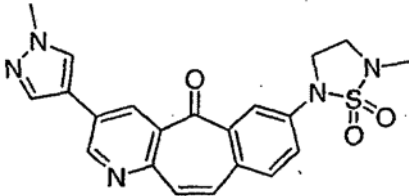
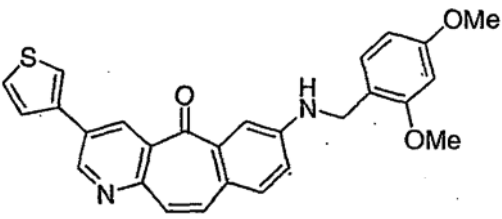
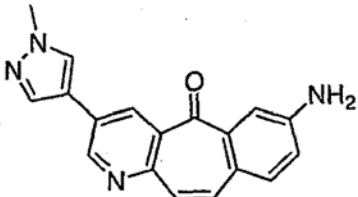
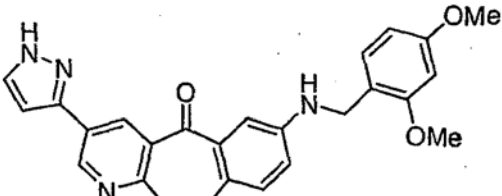
Comp. N°	R1	Nombre	EM (M+1)
21		<i>N</i> -(4-{7-[(metilsulfonyl)amino]-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-3-il}fenil)metanosulfonamida	calculado 470,1 (M+H) ⁺ ; observado 470,1 (M+H) ⁺
22		<i>N</i> -[3-(1-ciclopentil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	calculado 435,1 (M+H) ⁺ ; observado 435,1 (M+H) ⁺
23		<i>N</i> -[3-[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	calculado 465,2 (M+H) ⁺ ; observado 465,2 (M+H) ⁺
24		<i>N</i> -[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-3-{7-[(metilsulfonyl)amino]-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-3-il}benzamida	calculado 531,2 (M+H) ⁺ ; observado 531,0 (M+H) ⁺

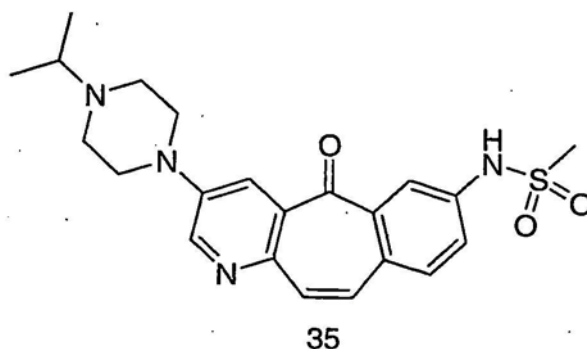
Tabla 3A

Comp. N°	Estructura	Nombre	EM (M+1)
25		<i>N,N</i> -dimetil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]sulfamida	EM (M+1) calculado 410,1 (M+H)+; observado 409,7 (M+H)+
26		N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]sulfamida	calculado 382,1 (M+H)+; observado 382,1 (M+H)+
26A		7-(5-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-5-ona	calculado 422,1 (M+H)+; observado 422,1 (M+H)+
27		7-[(2,4-dimetoxibencil) amino]-3-(3-tienil)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-5-ona	calculado 455,1 (M+H)+; observado 455,2 (M+H)+
28		7-amino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta [1,2- <i>b</i>]piridin-5-ona, aislada en forma de la base libre y sal 3HCl	calculado 303,1 (M+H)+; observado 303,1 (M+H)+
29		7-[(2,4-dimetoxibencil) amino]-3-(1H-pirazol-3-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-5-ona	calculado 439,2 (M+H)+; observado 439,2 (M+H)+

(continuación)

Comp. N°	Estructura	Nombre	EM (M+1)
30		7-[(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)amino]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona	calculado 433,2 (M+H)+; observado 433,2 (M+H)+
31		7-[[1-metil-5-oxopirrolidin-2-il]metil]amino)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona	calculado 414,2 (M+H)+; observado 414,1 (M+H)+
32		N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)sulfamida	calculado 494,2 (M+H)+; observado 494,2 (M+H)+
33		N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N'-(tetrahidrofurano-3-il)sulfamida	calculado 452,1 (M+H)+; observado 452,2 (M+H)+
34		N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]morfolin-4-sulfonamida	calculado 452,1 (M+H)+; observado 452,2 (M+H)+

Ejemplo 15



N-[3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida.

Procedimiento A:

- 5 Se añadieron N-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida (0,050 g, 0,15 mmol), isopropilpiperazina (0,038 g, 0,30 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,5 mg, 0,0015 mmol), BINAP (3,0 mg, 0,0045 mmol) y terc-butóxido sódico (0,043 g, 0,45 mmol) a un matraz seco a través del cual se purgó argón. Se añadieron 3,0 ml de dioxano seco y el argón se burbujeó a través de la solución durante 5 minutos. La reacción se agitó y se calentó a 105 °C. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de acetato de etilo, 100 ml de agua y 25 ml de cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-100 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %), proporcionando el compuesto del título.

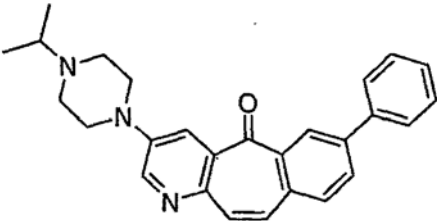
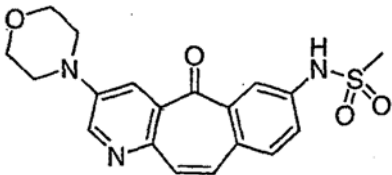
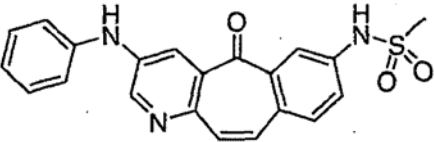
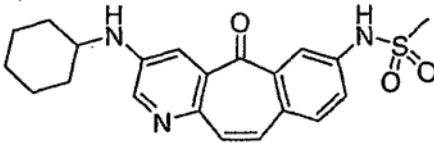
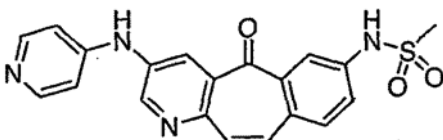
Procedimiento B:

- 15 Se combinaron en un tubo seco N-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida (0,100 g, 0,30 mmol), Pd₂(dba)₃ (6 mg, 0,006 mmol), rac-BINAP (11 mg, 0,018 mmol) y carbonato de cesio (0,490 g, 1,50 mmol) mezclados. Se añadieron isopropilpiperazina (0,170 ml, 1,20 mmol) y 0,70 ml de dimetilformamida seca y el tubo se cerró herméticamente. El contenido de la reacción se calentó en el microondas de la serie Biotage Initiator a 180 °C durante 15 minutos. El contenido de la reacción se concentró parcialmente y se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 10-100 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %), proporcionando el compuesto del título.

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,64 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 7,96 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 3,45 (m, 4H); 3,04 (s, 3H); 2,78 (m, 5H); 1,14 (d, 6H). EMBR (IQPA) calculado para C₂₂H₂₇N₄O₃S [M+H]⁺, 427,2; observado 427,2.

- 25 Los siguientes compuestos se fabricaron como se ha ilustrado anteriormente. Se emplearon modificaciones sintéticas adicionales en la preparación de algunos de los compuestos.

Tabla 4

Comp. Nº	Estructura	Nombre	EM (M+1)
36		3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona	calculado 410,2 (M+H)+; observado 410,2 (M+H)+
37		N-(3-morfolin-4-il-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida	calculado 386,1 (M+H)+; observado 386,1 (M+H)+
38		N-(3-anilino-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida	calculado 392,1 (M+H)+; observado 392,1 (M+H)+
39		N-[3-(ciclohexilamino)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	calculado 398,2 (M+H)+; observado 398,2 (M+H)+
40		N-[5-oxo-3-(piridin-4-ilamino)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	calculado 393,1 (M+H)+; observado 393,1 (M+H)+

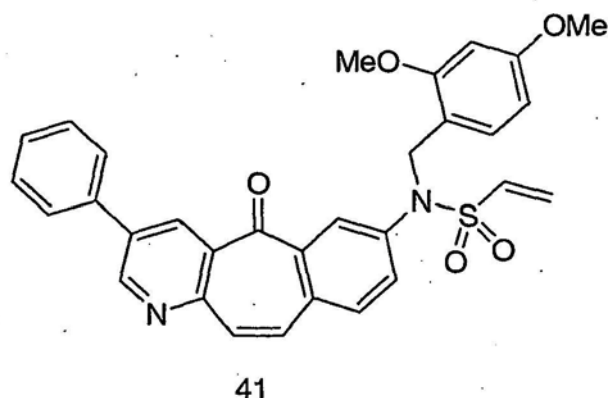
Ejemplo 16

N-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-2-metoxiacetamida.

- 5 Se disolvió 7-amino-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (0,70 g, 2,7 mmol) en 20 ml de diclorometano seco y 5 ml de acetonitrilo seco. Se añadieron ácido metoxiacético (0,32 ml, 4,1 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) (0,79 g, 4,1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (0,55 g, 4,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la solución de reacción se vertió en
- 10 300 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. La fase orgánica se separó y se lavó con 100 ml de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 10,29 (s, 1H); 8,94 (d, 1H); 8,58 (d, 1H); 8,46 (d, 1H); 8,10 (dd, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 4,04 (s, 2H); 3,36 (s, 3H). EMBR (IQPA) calculado para C₁₇H₁₄ClN₂O₃ [M+H]⁺, 329,1; observado 329,1.

15

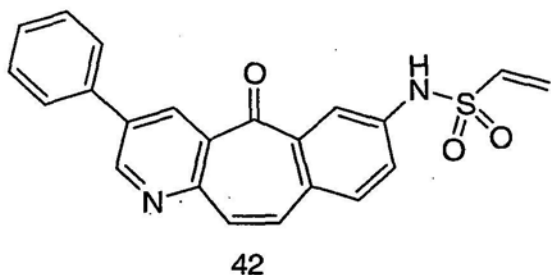
Ejemplo 17



N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)etilenosulfonamida.

5 Un matraz se cargó con el compuesto 12 (194 mg, 0,434 mmol) y 8 ml de CH₂Cl₂ y se enfrió a 0 °C. Se añadieron N-metilmorfolina (0,19 ml, 1,74 mmol) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (90 µl, 0,87 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 h, la solución se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 10-100 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título 41. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (d, 1H); 8,73 (d, 1H); 8,19 (d, 1H); 7,69-7,72 (m, 2H); 7,58 (dd, 1H); 7,49-7,54 (m, 3H); 7,44-7,47 (m, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,19-7,25 (m, 2H); 6,57 (dd, 1H); 6,37 (dd, 1H); 6,30 (d ap., 1H); 6,21 (d, 1H); 6,00 (d, 1H); 4,86 (s, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,65 (s, 3H). EMBR (IQPA) calculado para (C₃₁H₂₇N₂O₅S) [M+H]⁺, 539,2; observado 539,2

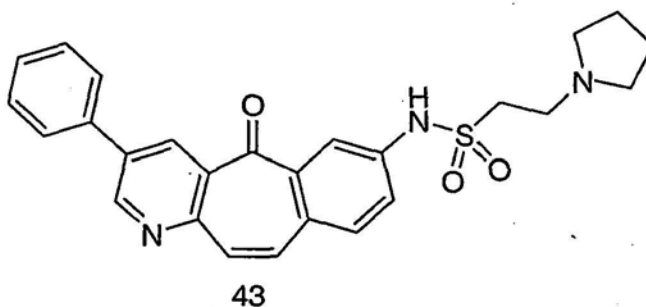
Ejemplo 18



N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)etilenosulfonamida.

15 El compuesto 42 se preparó a partir del 41 a través del procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 4B. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10,69 (s, 1H); 9,29 (257, 1H); 8,68 (d, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,86-7,90 (m, 2H); 7,78 (d, 1H); 7,52-7,58 (m, 3H); 7,45-7,48 (m, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 6,86 (dd, 1H); 6,20 (d, 1H); 6,06-6,10 (m, 1H). EMBR (IQPA) calculado para (C₂₂H₁₇N₂O₃S) [M+14]⁺, 389,1; observado 389,1

Ejemplo 19

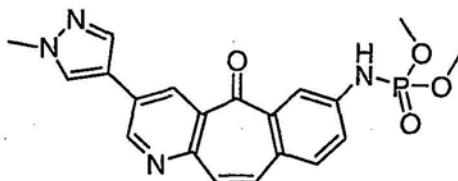


N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-2-pirrolidin-1-iletanosulfonamida.

El compuesto 42 (20,0 mg, 0,051 mmol) y pirrolidina (13 μ l, 0,15 mmol) se disolvieron en 2 ml de MeOH y 1 ml de CH₂Cl₂. Después de 18 h, la solución se concentró en una atmósfera de nitrógeno y se purificó HPLC de fase inversa (CH₃CN al 20-100 %/agua con un modificador de TFA al 0,1 %), proporcionando el compuesto del título 43.

- 5 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (d, 1H); 8,74 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,68-7,73 (m, 2H); 7,58 (d, 1H); 7,49-7,53 (m, 2H); 7,42-7,45 (m, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,23 (d, 1H); 3,28-3,32 (m, 2H); 3,08-3,12 (m, 2H); 2,60-2,65 (m, 4H); 1,88-1,94 (m, 4H). EMBR (IQPA) calculado para (C₂₆H₂₆N₃O₃S) [M+H]⁺, 460,2; observado 460.

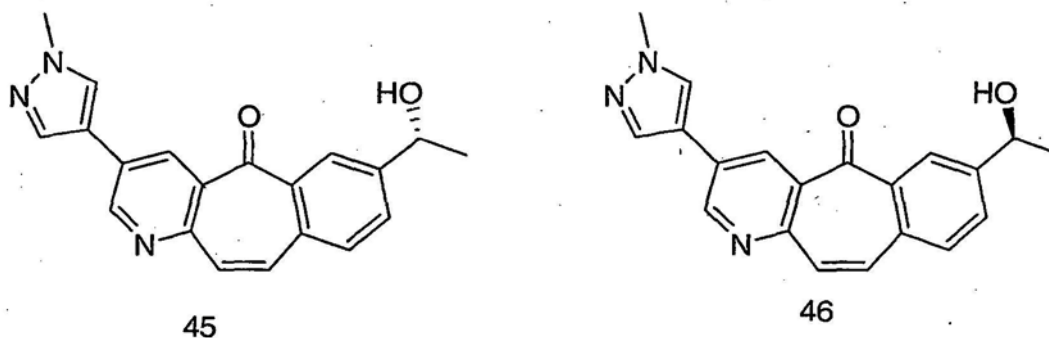
Ejemplo 20



- 10 [3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]amidofosfato de dimetilo. (Compuesto 44)

El compuesto 27A (10 mg, 0,033 mmol) y trietilamina (14 μ l, 0,10 mmol) se suspendieron en 2 ml de diclorometano y se añadió cloridofosfato de dimetilo (7 μ l, 0,066 mmol). Después de 30 min, la suspensión se calentó a 40 °C. Después de 2 h más, se añadió cloridofosfato de dimetilo (36 μ l, 0,33 mmol). Después de 18 h más, la solución de color amarillo se vertió en acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-100 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,05 %), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (d, 1H); 8,63 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,32-7,38 (m, 2H); 7,18-7,22 (m, 1H); 6,06 (d, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); EMBR (IQPA) calculado para (C₂₀H₂₀N₄O₄P) [M+H]⁺, 411,1; observado 411,1.

- 20 Ejemplo 21

Etapas 1: 3-cloro-7-vinil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona

- Un tubo de ensayo equipado con un tapón de teflón se cargó con el compuesto 1 (1,0 g, 3,1 mmol), PdCl₂(dppf) (0,12 g, 0,16 mmol) y viniltrifluoroborato potásico (0,42 g, 3,1 mmol). El tubo se evacuó y cargó de nuevo tres veces con argón. Se añadió n-PrOH completamente desgasificado (30 ml) seguido de la adición de trietilamina (1,3 ml, 9,4 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 0-25 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (d, 1H); 8,53 (d, 1H); 8,27 (d, 1H); 7,76 (dd, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,26 (d, 1H); 6,83 (dd, 1H); 5,94 (d, 1H); 5,43 (d, 1H). EMBR (IQPA) calculado para (C₁₆H₁₁ClNO) [M+H]⁺, 268,1; observado 268,1.

Etapas 2: 3-cloro-7-oxiran-2-il-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona

- Se disolvió 3-cloro-7-vinil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (0,30 g, 1,12 mmol) en 17 ml de DMSO y 3,0 ml de agua. Se añadió N-bromosuccinimida (0,20 g, 1,12 mmol) y la reacción se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante 1 hora, momento en el que se añadieron 0,1 g más de N-bromosuccinimida (0,56 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 min más a 60 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto resultante se disolvió en 30 ml de tetrahidrofurano y 6 ml de t-BuOH. Se

añadió gota a gota t-BuOK (2,24 ml de 1,0 M en THF, 2,24 mmol) y la suspensión naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 0-25 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (d, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,55 (dd, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,23 (d, 1H); 3,99 (dd, 1H); 3,21 (dd, 1H); 2,84 (dd, 1H).

Etapa 3: 3-cloro-7-(1-hidroxi)etil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ol y 3-cloro-7-(2-hidroxi)etil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ol

Se disolvió 3-cloro-7-oxiran-2-il-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (0,67 g, 2,4 mmol) en 30 ml de THF. Se añadió LiAlH₄ (90 mg, 2,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de agua seguido de la adición lenta de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se usó sin purificación adicional.

3-Cloro-7-(1-hidroxi)etil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ol EMBR (IQPA) calculado para (C₁₆H₁₅ClNO₂) [M+H]⁺, 288,1; observado 288,1,

3-Cloro-7-(2-hidroxi)etil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ol EMBR (IQPA) calculado para (C₁₆H₁₅ClNO₂) [M+H]⁺, 288,1; observado 288,1.

Etapa 4: 7-(1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona y 3-cloro-7-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona

Una mezcla en bruto de 3-cloro-7-(1-hidroxi)etil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ol y 3-cloro-7-(2-hidroxi)etil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ol (0,67 g, 2,4 mmol) se disolvió en 30 ml de N,N'-dimetilformamida. Se añadieron secuencialmente imidazol (0,82 g, 6,0 mmol) y TBSCl (0,45 g, 3,0 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas, momento en el que se añadió más cantidad de imidazol (0,82 g, 12 mmol) y TBSCl (0,45 g, 3,0 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas más. La mezcla se diluyó con agua y cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron cinco veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El material en bruto resultante se disolvió en 30 ml de diclorometano. Se añadió MnO₂ (4,0 g, 46,5 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de celite con diclorometano, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 0-20 %/hexanos), proporcionando los compuestos del título en forma de una mezcla. Los compuestos se separaron por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 0-10 %/hexanos).

7-(1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (d, 1H); 8,53 (d, 1H); 8,18 (d, 1H); 7,76 (dd, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,26 (d, 1H); 5,01 (c, 1H); 1,44 (d, 3H); 0,91 (s, 9H); 0,07 (s, 3H); -0,01 (s, 3H). 7-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (d, 1H); 8,52 (d, 1H); 8,12 (d, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,29-7,27 (m, 2H); 3,86 (t, 2H); 2,96 (t, 2H); 0,84 (s, 9H); -0,04 (s, 6H).

Etapa 5: 7-(1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona

Un tubo de ensayo equipado con un tapón de teflon se cargó con 7-(1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (50 mg, 0,13 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (9 mg, 0,013 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (78 mg, 0,38 mmol) y carbonato sódico (40 mg, 0,38 mmol). El tubo se evacuó y se cargó de nuevo tres veces con argón. Se añadió dioxano completamente desgasificado (1,2 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 20-100 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (d, 1H); 8,58 (d, 1H); 8,19 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,72 (dd, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 5,01 (c, 1H); 3,97 (s, 3H); 1,44 (d, 3H); 0,90 (s, 9H); 0,06 (s, 3H); -0,02 (s, 3H). EMBR (IQPA) calculado para (C₂₆H₃₂N₃O₂Si) [M+H]⁺, 446,2; observado, 446,2.

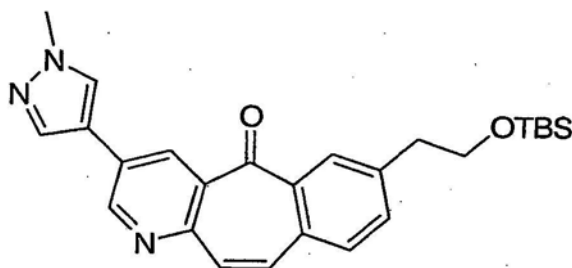
Etapa 6: 7-[(1R)-1-hidroxi)etil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona y 7-[(1S)-1-hidroxi)etil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona

Se disolvió 7-(1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (51 mg, 0,114 mmol) en 2 ml de tetrahydrofurano. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,14 ml de 1,0 M en THF, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo y salmuera y se lavó dos veces con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 10-70 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,05 %) proporcionó el compuesto del título. Los dos enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral (columna AS, etanol al 18 %/heptano isocrático). Se determinó la estereoquímica absoluta a través de la formación de los ésteres de Mosher. 7-[(1R)-1-hidroxi)etil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-

benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (d, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,24 (d, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,74 (dd, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 5,06 (c, 1H); 3,98 (s, 3H); 1,55 (s, 3H). No se observó protón de hidroxilo. EMBR (IQPA) calculado para (C₂₀H₁₈N₃O₂) [M+H]⁺, 332,1; observado 332,1. τ_R: 18,9 min (HPLC analítica quiral, columna AS, 0,46 cm x 25 cm, etanol al 18 %/heptano, isocrático, caudal = 0,75 ml/min).

- 5 7-[(1S)-1-hidroxi-etil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona. Los datos de RMN ¹H y EMBR se correspondieron a 7-[(1R)-1-hidroxi-etil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona. τ_R: 21,5 min (HPLC analítica quiral, columna AS, 0,46 cm x 25 cm, etanol al 18 %/heptano, isocrático, caudal = 0,75 ml/min).

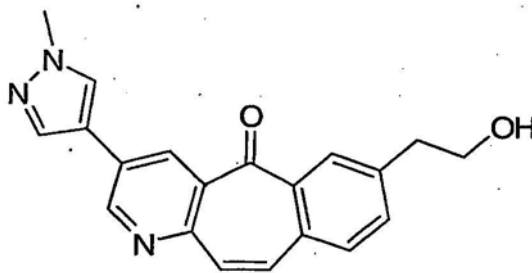
Ejemplo 22



- 10 7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (Compuesto 47)

Un tubo de ensayo equipado con un tapón de teflon se cargó con 7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (9 mg, 0,023 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mg, 0,002 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (14 mg, 0,068 mmol) y carbonato sódico (7 mg, 0,068 mmol). El tubo se evacuó y se cargó de nuevo tres veces con argón. Se añadió dioxano completamente desgasificado (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 20-100 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título. EMBR (IQPA) calculado para (C₂₆H₃₂N₃O₂Si) [M+H]⁺, 446,2; observado 446,2.

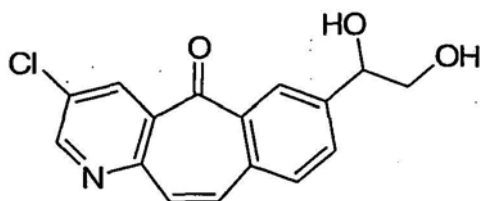
Ejemplo 23



7-(2-hidroxi-etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (Compuesto 48)

Se disolvió 7-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (5 mg, 0,011 mmol) en 0,5 ml de tetrahidrofurano. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,013 ml de 1,0 M en THF, 0,013 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo y salmuera y se lavó dos veces con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 10-70 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,05 %) proporcionó el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 9,01 (d, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,96 (t, 2H); 3,03 (t, 2H). No se observó protón de hidroxilo. EMBR (IQPA) calculado para (C₂₀H₁₈N₃O₂) [M+H]⁺, 332,1; observado 332,1.

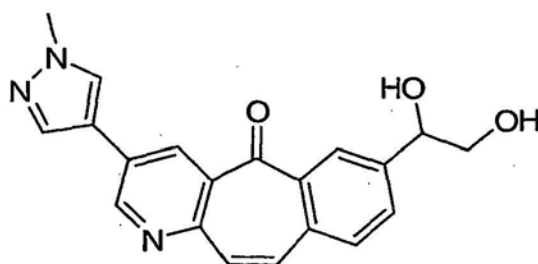
Ejemplo 24

3-cloro-7-(1,2-dihidrometil)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (Compuesto 49)

5 Se disolvió 3-cloro-7-vinil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (0,10 g, 0,37 mmol) en 4 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de agua. Se añadió N-óxido de 4-metilmorfolina (0,105 ml de una solución acuosa al 50 % p/p, 0,45 mmol) seguido de tetraóxido de osmio (0,24 ml de una solución acuosa al 4 % p/p, 0,037 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, momento en el que se inactivó mediante la adición de una solución acuosa al 10 % p/p de tiosulfato sódico y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 20-100 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (d, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,24 (d, 1H); 7,76 (dd, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 4,99 (dd, 1H); 3,87 (dd, 1H); 3,70 (dd, 1H). No se observaron protones de hidroxilo. EMBR (IQPA) calculado para (C₁₆H₁₃ClNO₃) [M+H]⁺, 302,1; observado 302,1.

10

Ejemplo 25



15 7-(1,2-dihidroxiethyl)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (Compuesto 50)

Un tubo de ensayo equipado con un tapón de teflon se cargó con 3-cloro-7-(1,2-dihidroxiethyl)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (9 mg, 0,03 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (12 mg, 0,060 mmol), Pd₂(dba)₃ (1 mg, 0,001 mmol), (tBu₃)PBF₄ (1 mg, 0,003 mmol) y fluoruro potásico (6 mg, 0,098 mmol). El tubo se evacuó y se cargó de nuevo tres veces con argón. Se añadió DMF completamente desgasificada (0,9 ml) y la reacción se calentó en un microondas a 180 °C durante 30 min. La reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo/salmuera y se lavó dos veces con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 10-70 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,05 %), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (d, 1H); 8,58 (d, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 5,0 (dd, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,87 (dd, 1H); 3,72 (d, 1H). EMBR (IQPA) calculado para (C₂₀H₁₈N₃O₃) [M+H]⁺, 348,1; observado 348,1.

20

25

Ejemplo 26

3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina-7-carbaldehído

30 Se disolvió 3-cloro-7-(1,2-dihidroxiethyl)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (60 mg, 0,20 mmol) en 1,8 ml de tetrahidrofurano y 0,9 ml de agua. Se añadió peryodato sódico (51 mg, 0,24 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción después se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 10-100 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 10,15 (s, 1H); 8,85 (d, 1H); 8,73 (d, 1H); 8,54 (d, 1H); 8,20 (dd, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,31 (d, 1H).

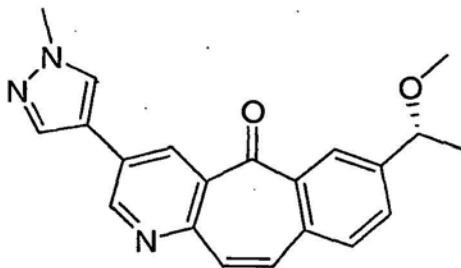
35

Ejemplo 27

3-cloro-7-(1-hidroxipronil)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona

Se disolvió 3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina-7-carbaldehído (25 mg, 0,093 mmol) en 4 ml de diclorometano caliente. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cloruro de etilmagnesio (0,047 ml de 2,0 M en THF, 0,093 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, punto en el que se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5-60 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (d, 1 H); 8,52 (d, 1 H); 8,21 (d, 1 H); 7,73 (dd, 1 H); 7,60 (d, 1 H); 7,32 (d, 1 H); 7,27 (d, 1 H); 4,79 (t, 1 H); 1,99 (s, 1 H); 1,89-1,79 (m, 2 H); 0,94 (t, 3 H). EMBR (IQPA) calculado para (C₁₇H₁₅ClNO₂) [M+H]⁺, 300,1; observado 300,1.

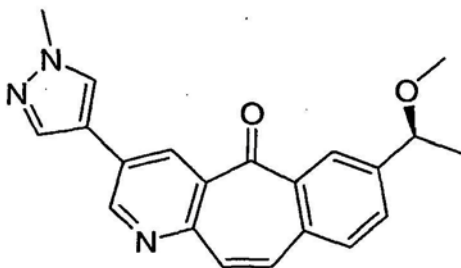
10 Ejemplo 28



7-[(1R)-1-metoxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (Compuesto 51)

Se disolvió 7-[(1R)-1-hidroxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (7 mg, 0,02 mmol) en 1 ml de tetrahidrofurano. Se añadió hidruro sódico (10 mg de dispersión al 60 % en aceite) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió yoduro de metilo (26 μl, 0,42 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas más. Después, la reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 10-100 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,05 %), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 9,05 (d, 1 H); 8,73 (s, 1 H); 8,21 (d, 1 H); 7,94 (s, 1 H); 7,85 (s, 1 H); 7,73 (dd, 1 H); 7,65 (d, 1 H); 7,51 (d, 1 H); 7,34 (d, 1 H); 4,47 (c, 1 H); 4,01 (s, 3 H); 3,27 (s, 3 H); 1,46 (d, 3 H). EMBR (IQPA) calculado para (C₂₁H₂₀N₃O₂) [M+H]⁺, 346,2; observado 346,2.

20 Ejemplo 29



25 7-[(1S)-1-metoxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (Compuesto 52)

Se disolvió 7-[(1S)-1-hidroxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (7 mg, 0,02 mmol) en 1 ml de tetrahidrofurano. Se añadió hidruro sódico (10 mg de dispersión al 60 % en aceite) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió yoduro de metilo (26 μl, 0,42 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas. Después, la reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 10-100 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,05 %), proporcionando el compuesto del título. Los datos de RMN ¹H y EMBR se correspondían a 7-[(1R)-1-metoxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona.

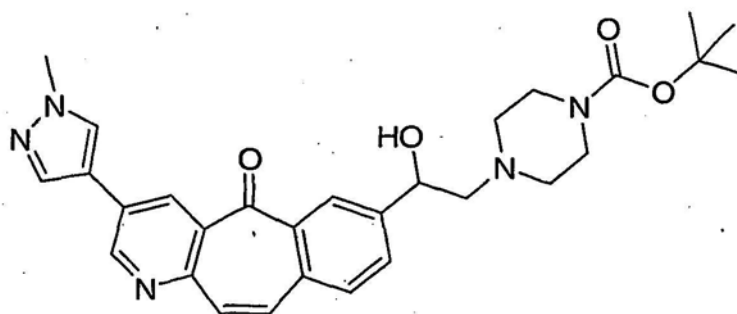
35

Ejemplo 30

4-[2-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-2-hidroxi-etil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se suspendió 3-cloro-7-oxiran-2-il-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (60 mg, 0,21 mmol) en 2,5 ml de metanol. Se añadió piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (98 mg, 0,53 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 15-100 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 9,79 (d, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 7,77 (dd, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 4,91 (dd, 1H); 3,50-3,45 (m, 4H); 2,72 (s ancho, 2H); 2,63 (dd, 1H); 2,50 (dd, 1H); 2,44 (s ancho, 2H); 1,46 (s, 9H). No se observó protón de hidroxilo. EMBR (IQPA) calculado para (C₂₅H₂₉ClN₃O₄) [M+H]⁺, 470,2; observado 470,2.

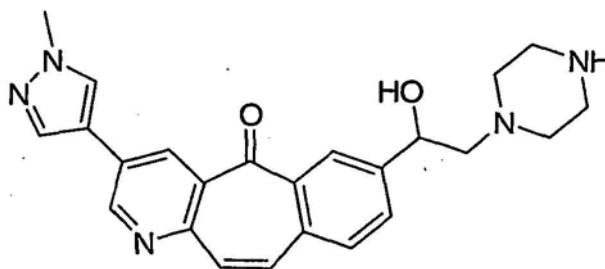
10 Ejemplo 31



4-{2-hidroxi-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]etil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 53)

Se combinaron 4-[2-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-2-hidroxi-etil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 0,138 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (58 mg, 0,28 mol), Pd₂(dba)₃ (6 mg, 0,007 mmol), (tBu₃)PBF₄ (4 mg, 0,014 mmol) y fluoruro potásico (27 mg, 0,46 mmol) en un tubo cerrado herméticamente que se evacuó y se cargó de nuevo tres veces con argón. Se añadió DMF completamente desgasificada (1,5 ml). El tubo se puso en un baño de aceite a 115 °C y se agitó durante 19 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo/salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 10-42 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,05 %), proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (d, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,23 (d, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,76 (dd, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,23 (d, 1H); 4,95 (d, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,56-3,51 (m, 4H); 2,78-2,53 (m, 6 H); 1,46 (s, 9H). No se observó protón de hidroxilo. EMBR (IQPA) calculado para (C₂₉H₃₄N₅O₄) [M+H]⁺, 516,3; observado 516,3.

Ejemplo 32



7-(1-hidroxi-2-piperazin-1-iletil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (Compuesto 54)

Se disolvió 4-[2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)etil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,058 mmol) en 0,5 ml de diclorometano. Se añadió ácido trifluoroacético (53 µl, 0,53 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 10-100 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,05 %), proporcionando el compuesto del título en forma de la sal TFA. RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 9,11 (d, 1H); 8,67 (d, 1H); 8,31 (d, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,83 (dd, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,39

ES 2 370 419 T3

(d, 1H); 7,32 (d, 1H); 5,12 (dd, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,39-3,34 (m, 4H); 3,18-3,16 (m, 4H); 3,04-2,96 (m, 2H). No se observaron protones de hidroxilo y amina. EMBR (IQPA) calculado para (C₂₄H₂₆N₅O₂) [M+H]⁺, 416,2; observado 416,2.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Merck & Co., Inc.

Dinsmore, Christopher J.

Jewell, James P.

5 Katz, Jason D.

Machacek, Michelle R.

Otte, Ryan D.

Young, Jonathan R.

<120> INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA

10 <130> 21943YS

<150> 60/693,229

<151> 23-06-2005

<150> 60/729,061

<151> 21-10-2005

15 <150> 60/789,473

<151> 05-04-2006

<160> 1

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1

20 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

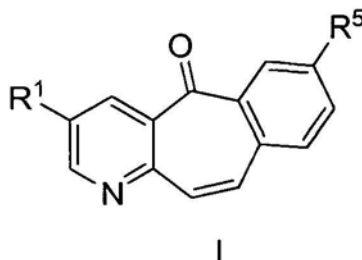
<223> Secuencia de Aminoácidos Completamente Sintética

25 <400> 1

Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu
 1 5 10 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, en la que

- 5 a es independientemente 0 ó 1;
 b es independientemente 0 ó 1;
 m es independientemente 0, 1 ó 2;

R¹ se selecciona entre arilo, heterociclilo y NR¹⁰R¹¹; dicho grupo arilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado entre R⁸;

- 10 R⁵ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-C(=O)alquilo C₁₋₆, -O-arilo, S(O)_mR^a, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NHS(O)₂NR¹⁰R¹¹ y NR¹⁰R¹¹, cada alquilo, alqueniilo y arilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado entre R⁸;

- 15 R⁸ independientemente es: (C=O)_aO_balquilo C_{1-C₁₀}, (C=O)_aO_barilo, alqueniilo C_{2-C₁₀}, alquiniilo C_{2-C₁₀}, (C=O)_aO_bheterociclilo, CO₂H, halo, CN, OH, O_bperfluoroalquilo C_{1-C₆}, O_a(C=O)_bNR¹⁰R¹¹, S(O)_mR^a, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, OS(=O)R^a, oxo, CHO, (N=O)R¹⁰R¹¹ o (C=O)_aO_bcicloalquilo C_{3-C₈},

dichos alquilo, arilo, alqueniilo, alquiniilo, heterociclilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R⁹;

- 20 R⁹ se selecciona independientemente entre: (C=O)_aO_balquilo (C_{1-C₁₀}), O_bperfluoroalquilo (C_{1-C₃}), oxo, OH, halo, CN, alqueniilo (C_{2-C₁₀}), alquiniilo (C_{2-C₁₀}), (C=O)_aO_bcicloalquilo (C_{3-C₆}), (C=O)_aO_balquilenilo (C_{0-C₆})-arilo, (C=O)_aO_balquilenilo (C_{0-C₆})-heterociclilo, (C=O)_aO_balquilenilo (C_{0-C₆})-N(Rb)₂, C(O)R^a, alquilenilo (C_{0-C₆})-CO₂R^a, C(O)H, alquilenilo (C_{0-C₆})-CO₂H, C(O)N(Rb)₂, S(O)_mR^a y S(O)₂NR¹⁰R¹¹;

dichos alquilo, alqueniilo, alquiniilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^b, OH, alcoxi (C_{1-C₆}), halógeno, CO₂H, CN, O(C=O)alquilo C_{1-C₆}, oxo, y N(R^b)₂;

- 25 R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre: H, (C=O)O_balquilo C_{1-C₁₀}, (C=O)O_bcicloalquilo C_{3-C₈}, (C=O)O_barilo, (C=O)O_bheterociclilo, alquilo C_{1-C₁₀}, arilo, alqueniilo C_{2-C₁₀}, alquiniilo C_{2-C₁₀}, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-C₈}, SO₂R^a y (C=O)NR^b₂,

dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alqueniilo y alquiniilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R⁸, o

- 30 R¹⁰ y R¹¹ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo y que contienen opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos más seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R⁹;

- 35 R^a se selecciona independientemente entre: alquilo (C_{1-C₆}), alqueniilo (C_{2-C₆}), cicloalquilo (C_{3-C₆}), arilo, -alquilenoarilo (C_{1-C₆}), heterociclilo y -alquilenoheterociclilo (C_{1-C₆}); y

R^b se selecciona independientemente entre: H, alquilo (C_{1-C₆}), arilo, -alquilenoarilo (C_{1-C₆}), heterociclilo, -alquilenoheterociclilo (C_{1-C₆}), cicloalquilo (C_{3-C₆}), (C=O)Oalquilo C_{1-C₆}, (C=O)alquilo C_{1-C₆} o S(O)₂R^a.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

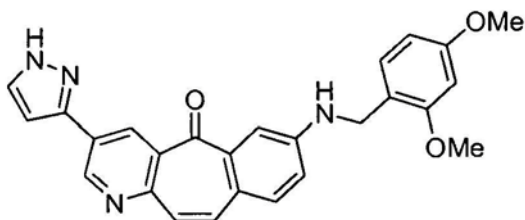
- 40 3-fenil-7-vinil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-etil-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-amino-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;

- 2-hidroxi-N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)propanamida;
 N-metil-5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-carboxamida;
 7-isobutil-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida;
 5 N-[5-oxo-3-(3-tienil)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 7-amino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-(isopropilamino)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 N-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-
 il]sulfamida;
 10 N-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta [1,2-b]piridin-7-
 il]sulfamida;
 N-[1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-
 il]sulfamida racémica;
 N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(tetrahidro-furan-3-
 15 il)sulfamida;
 N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-A-({3R}-tetrahidrofuran-3-
 il)sulfamida;
 N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-({3S}-tetrahidrofuran-3-
 il)sulfamida;
 20 N-(5-oxo-3-piridin-4-il-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida;
 N-[5-oxo-3-(1H-pirazol-3-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 25 N-(3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida;
 N-{3-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il}
 metanosulfonamida;
 N-(4-{7-[(metilsulfonil)amino]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-3-il}fenil)metanosulfonamida;
 N-[3-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 30 N-{3-[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-1H-pirazol-4-il]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-
 il}metanosulfonamida;
 N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-3-{7-[(metilsulfonil)amino]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-3-
 il}benzamida;
 N,N-dimetil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida;
 35 7-(5-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta [1,2-b]piridin-5-
 ona;
 7-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-3-(3-tienil)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-3-(1H-pirazol-3-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(tetrahidro-furan-3-
 40 il)sulfamida;
 7-[(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)amino]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-[(1-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metil]amino]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta [1,2-b]piridin-5-
 ona;
 N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-
 45 ilmetil)sulfamida;
 N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N'-(tetrahidrofuran-3-il) sulfamida;
 N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]morfolin-4-sulfonamida;
 N-[3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 50 N-(3-morfolin-4-il-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida;
 N-(3-anilino-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)metanosulfonamida;
 N-[3-(ciclohexilamino)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-oxo-3-(piridin-4-ilamino)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)etilenosulfonamida;
 55 N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)etilenosulfonamida;
 N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-2-pirrolidin-1-iletanosulfonamida;
 [3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]amidofosfato de dimetilo;
 7-[(1R)-1-hidroxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-[(1S)-1-hidroxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 60 7-(2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-(2-hidroxietil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-(1,2-dihidroxietil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-[(1R)-1-metoxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 7-[(1S)-1-metoxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;
 65 4-[2-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-2-hidroxietil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

4-{2-hidroxi-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]etil}piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
7-(1-hidroxi-2-piperazin-1-iletíl)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona;

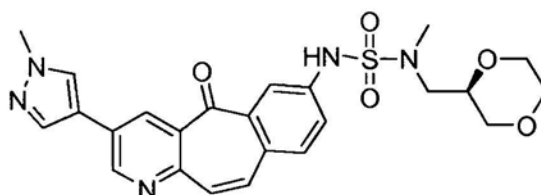
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 3. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:



7-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-3-(1H-pirazol-3-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

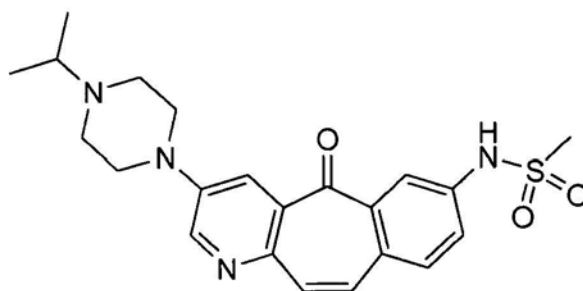
4. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:



10

N-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

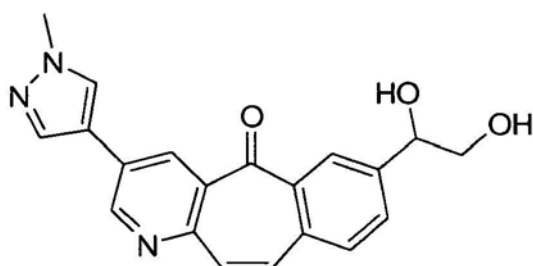
5. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:



15

N-[3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:



7-(1,2-dihidroxiethyl)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 7. Una composición farmacéutica que se compone de un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables para su uso en terapia.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables para su uso en la prevención o la modulación de metástasis de cáncer.
- 15 11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el cáncer se selecciona de cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular infantil, carcinomas de células escamosas metastásicas de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer nasofaríngeo, cáncer pancreático, glioblastoma y sarcomas.
12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el cáncer se selecciona de cánceres de cerebro, del tracto genitourinario, del sistema linfático, de estómago, de la laringe y de pulmón.
- 20 13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el cáncer se selecciona de linfoma histiocítico, adenocarcinoma pulmonar, cánceres microcíticos pulmonares, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer de colon, mieloma múltiple, glioblastomas y carcinoma de mama,
14. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13.
- 25 15. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables y agentes terapéuticos y agentes anticancerosos conocidos.