



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 376 404**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4192** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09751705 .6**  
96 Fecha de presentación : **22.05.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2310389**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.04.2011**

54 Título: **Heterociclos como inhibidores de proteínas cinasas.**

30 Prioridad: **22.05.2008 US 128555 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.03.2012**

73 Titular/es: **AMGEN, Inc.**  
**One Amgen Center Drive**  
**Thousand Oaks, California 91320-1799, US**

72 Inventor/es: **Albrecht, Brian, K.;**  
**Bellon, Steven;**  
**Bode, Christiane;**  
**Boezio, Alessandro;**  
**Choquette, Deborah y**  
**Harmange, Jean-Christophe**

74 Agente/Representante:  
**Miltenyi, Peter**

ES 2 376 404 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

Heterociclos como inhibidores de proteínas cinasas.

5 Esta invención está en el campo de los agentes farmacéuticos y se refiere específicamente a compuestos, composiciones, usos y compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer.

10 Las proteínas cinasas representan una gran familia de proteínas, que desempeñan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, manteniendo el control sobre la función celular. Una lista parcial de tales cinasas incluye abl, Akt, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-IR, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. La inhibición de tales cinasas se ha convertido en una importante diana terapéutica.

15 El receptor del factor de crecimiento de hepatocitos ("c-Met") es un receptor tirosina cinasa único que se muestra que se sobreexpresa en una variedad de tumores malignos. c-Met comprende normalmente, en su forma nativa, una proteína tirosina cinasa que abarca la membrana heterodimérica de 190-kDa (una cadena  $\alpha$  de 50-kDa y una cadena  $\beta$  de 145-kDa unidas por disulfuro) (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84:6379-6383 (1987)). c-Met se expresa principalmente en células epiteliales y la estimulación de c-Met conduce a dispersión, angiogénesis, proliferación y metástasis. (Véase Cytokine and Growth Factor Reviews, 13:41-59 (2002)).

20 El ligando para c-Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (también conocido como factor de dispersión, HGF y SF). HGF es una proteína heterodimérica secretada por células de origen mesodérmico (Nature, 327:239-242 (1987); J. Cell Biol, 111:2097-2108 (1990)).

25 Se han descrito diversas actividades biológicas para HGF a través de la interacción con c-met (Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) y receptor c-Met, Goldberg y Rosen, eds., Birkhauser Verlag-Basel, 67-79 (1993)). El efecto biológico de HGF/SF puede depender en parte de la célula diana. HGF induce un espectro de actividades biológicas en células epiteliales, incluyendo mitogénesis, estimulación de la motilidad celular y promoción de la invasión de la matriz (Biochem. Biophys. Res. Comm, 122: 1450-1459 (1984); Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88:415-419 (1991)). Estimula la motilidad e invasividad de células de carcinoma, habiéndose implicado a la primera en la migración de células requerida para la metástasis. HGF puede actuar también como "factor de dispersión", una actividad que promueve la disociación células endoteliales epiteliales y vasculares (Nature, 327:239-242 (1987); J. Cell Biol, 111:2097-2108 (1990); EMBO J., 10:2867-2878 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:649-653 (1993)). Por tanto, se piensa que HGF es importante en la invasión tumoral (Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the C-Met Receptor, Goldberg y Rosen, eds., Birkhauser Verlag-Basel, 131-165 (1993)).

30 HGF y c-Met se expresan a niveles anómalamente altos en una gran variedad de tumores sólidos. Se han observado altos niveles de HGF y/o c-Met en tumores de hígado, mama, páncreas, pulmón, riñón, vejiga, ovarios, cerebro, próstata, vesícula biliar y mieloma además de muchos otros. El papel de HGF/c-Met en la metástasis se ha investigado en ratones usando líneas celulares transformadas con HGF/c-Met (J. Mol. Med., 74:505-513 (1996)). Se ha sugerido también que la sobreexpresión del oncogén c-Met desempeña un papel en la patogénesis y progresión de tumores de tiroides derivados del epitelio folicular (Oncogene, 7:2549-2553 (1992)). HGF es un morfogén (Development, 110: 1271-1284 (1990); Cell, 66:697-711 (1991)) y un potente factor angiogénico (J. Cell Biol., 119:629-641 (1992)).

35 El trabajo reciente sobre la relación entre la inhibición de la angiogénesis y la supresión o reversión de la progresión tumoral es muy prometedor en el tratamiento del cáncer (Nature, 390:404-407 (1997)), especialmente el uso de múltiples inhibidores de la angiogénesis en comparación con el efecto de un único inhibidor. La angiogénesis puede estimularse mediante HGF, así como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF).

40 La angiogénesis, el proceso de brote de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura existente y la arteriogénesis, la remodelación de pequeños vasos para dar vasos de conductos mayores son ambos aspectos fisiológicamente importantes del crecimiento vascular en tejidos adultos. Estos procesos de crecimiento vascular se requieren para procesos beneficiosos tales como reparación tisular, cicatrización de heridas, recuperación de la isquemia tisular y ciclo menstrual. También se requieren para el desarrollo de estados patológicos tales como el crecimiento de neoplasias, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, ciertas formas de degeneración macular y ciertas patologías inflamatorias. La inhibición del crecimiento vascular en estos contextos ha mostrado también efectos beneficiosos en modelos animales preclínicos. Por ejemplo, la inhibición de la angiogénesis mediante el bloqueo del factor de crecimiento endotelial vascular o su receptor ha dado como resultado la inhibición del crecimiento tumoral y retinopatía. Además, el desarrollo de tejido de granulación patológico en artritis reumatoide implica angiogénesis y podría bloquearse mediante inhibidores de la angiogénesis.

45 La capacidad para estimular el crecimiento vascular tiene utilidad potencial para el tratamiento de patologías inducidas por isquemia tales como infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, vasculopatía periférica y accidente cerebrovascular. El brote de nuevos vasos y/o la expansión de pequeños vasos en tejidos isquémicos previene la muerte del tejido isquémico e induce la reparación tisular. Se sabe que ciertas enfermedades están asociadas con la desre-

gulación de la angiogénesis, por ejemplo neovascularización ocular, tales como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, tal como una enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática, especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide), u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o postrasplante, endometriosis y enfermedades neoplásicas, por ejemplo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias). El tratamiento de la malaria y enfermedades virales relacionadas puede estar mediado también por HGF y cMet.

Se han observado también niveles elevados de HGF y c-Met en situaciones no oncológicas, tales como hipertensión, infarto de miocardio y artritis reumatoide. Se ha observado que los niveles de HGF aumentan en el plasma de pacientes con insuficiencia hepática (Gohda *et al.*, citado anteriormente) y en el plasma (Hepatol, 13:734-750 (1991)) o suero (J. Biochem., 109:8-13 (1991)) de animales con daño hepático inducido experimentalmente. Se ha mostrado también que HGF es un mitógeno para ciertos tipos celulares, incluyendo melanocitos, células tubulares renales, queratinocitos, ciertas células endoteliales y células de origen epitelial (Biochem. Biophys. Res. Commun., 176:45-51 (1991); Biochem. Biophys. Res. Commun., 174:831-838 (1991); Biochem., 30:9768-9780 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:415-419 (1991)). Se ha postulado que tanto HGF como el proto-oncogén c-Met desempeñan un papel en reacciones microgliales en lesiones del SNC (Oncogene, 8:219-222 (1993)).

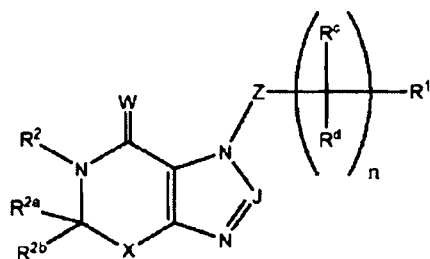
Células SCC metastásicas sobreexpresan c-Met y tienen tumorigénesis y metástasis *in vivo* potenciada (G. Gong *et al.*, Oncogene, 23:6199-6208 (2004)). C-Met se requiere para la supervivencia celular tumoral (N. Shinomiya *et al.*, Cancer Research, 64:7962-7970 (2004)). Para una revisión general véase C. Birchmeier *et al.*, Nature Reviews/Molecular Biology 4:915-925 (2003).

En vista del papel de HGF y/o c-Met en la potenciación o promoción de tales enfermedades o estados patológicos, sería útil tener un medio para reducir o inhibir sustancialmente uno o más de los efectos biológicos de HGF y su receptor. Por tanto, un compuesto que reduce el efecto de HGF sería un compuesto útil. Los compuestos de la presente invención no se han descrito anteriormente como inhibidores de la angiogénesis tal como para el tratamiento del cáncer.

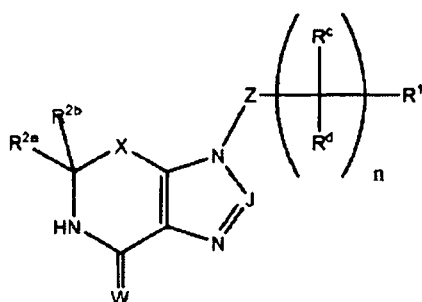
La solicitud de Sugan WO 05/010005 describe ciertos compuestos de triazolotriazina que son inhibidores de c-met. La solicitud de Diamon Shamrock Corp. WO 83/00864 da a conocer ciertos compuestos de triazolotriazina que son útiles como agentes antiinflamatorios. Las solicitudes de Yamanouchi EP 1481955 y US 2005/0261297 dan a conocer ciertos compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno que son agentes terapéuticos que tienen un efecto de estimulación de la formación de hueso.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de c-Met.

La invención proporciona compuestos de fórmula I o II



I



II

enantiómeros, diastereómeros y sales de los mismos, en los que todos los sustituyentes se enumeran en detalle en la descripción detallada.

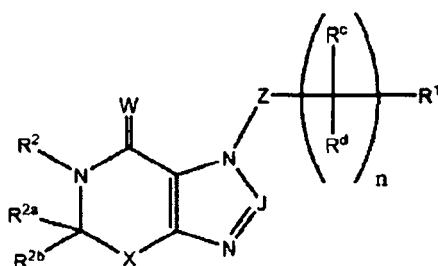
En un aspecto, la invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y II junto con un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II para su uso en el tratamiento del cáncer o un trastorno proliferativo en un sujeto.

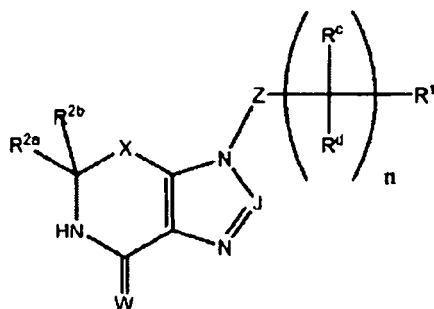
En un aspecto siguiente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II para reducir el tamaño del tumor en un sujeto.

La invención proporciona un compuesto de fórmula I o II para su uso en la reducción de la metástasis en un tumor en un sujeto.

La invención proporciona un compuesto de fórmula I o II



I



II

enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo en el que

J es N o CR³;

W es O, S o NH;

X es CR²ᵇ\* R²ᶜ o NR²ᵇ+;

Z es CRᵃRᵇ o S(O)<sub>v</sub>\*;

Rᵃ y Rᵇ son independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁵R⁵ᵃ cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos R¹⁰ según permite la valencia;

Rᶜ y Rᵈ en cada caso son independientemente H, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁵ᵃ, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁵R⁵ᵃ, -N(R⁵)C(=O)NR⁵R⁵ᵃ, -N(R⁵)C(=O)R⁵, -N(R⁵)C(=O)OR⁵, -OC(=O)NR⁵R⁵ᵃ, -S(O)<sub>v</sub>R⁴, -S(O)<sub>2</sub>NR⁵R⁵ᵃ, -N(R⁵)SO₂R⁴ cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos R¹⁰ según permite la valencia;

siempre que cuando Z es S(O)<sub>v</sub>\* Rᶜ y Rᵇ en el carbono alfa a Z no pueden ser -NO₂, -CN, -NR⁵R⁵ᵃ, -OR⁴, -N(R⁵)C(=O)NR⁵R⁵ᵃ, -N(R⁵)C(=O)R⁵, -N(R⁵)C(=O)OR⁵, -OC(=O)NR⁵R⁵ᵃ, -S(O)<sub>v</sub>R⁴, -S(O)<sub>2</sub>NR⁵R⁵ᵃ, -N(R⁵)SO₂R⁴; o

Rᵃ y Rᵇ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un cicloalquilo de 3-10 miembros, un anillo de cicloalqueno de 3-10 miembros o un anillo de heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁰ según permite la valencia; o

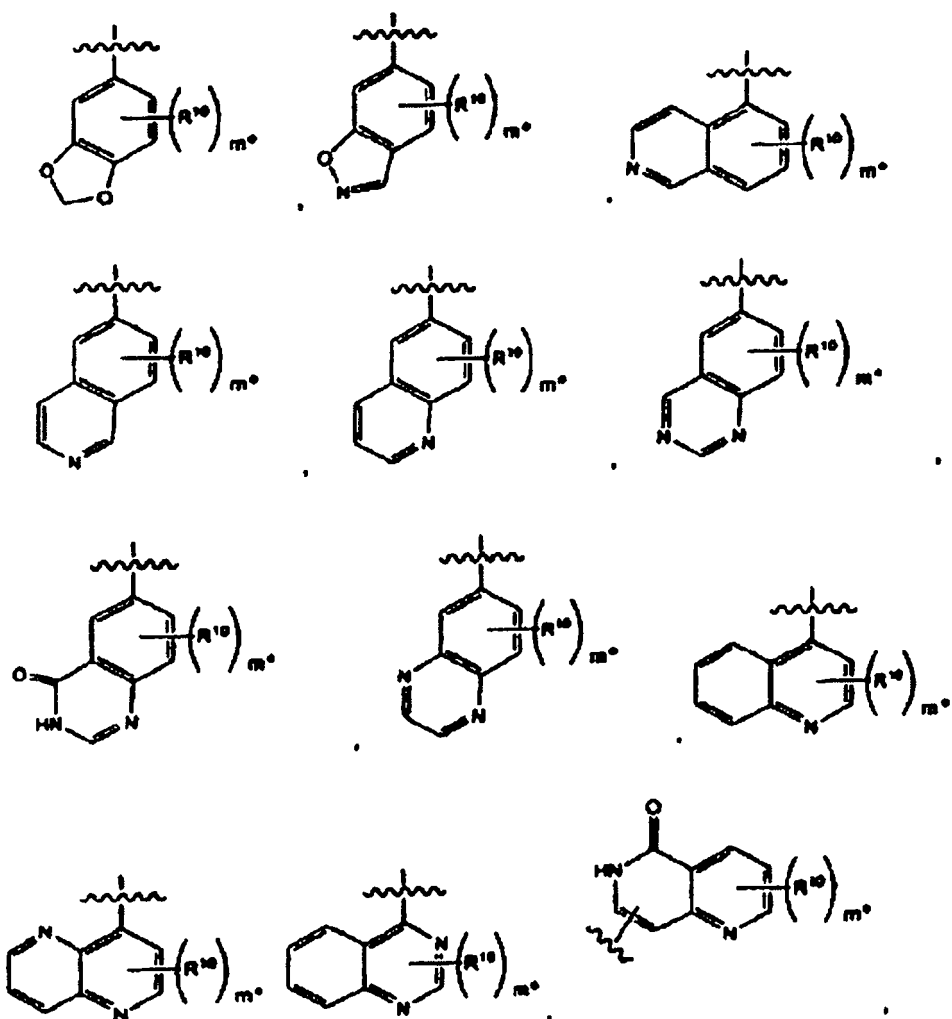
$R^c$  y  $R^d$  junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un cicloalquilo de 3-10 miembros, un anillo de cicloalqueno de 3-10 miembros o un anillo de heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^{10}$  según permite la valencia; o

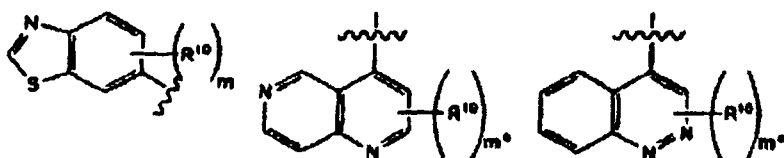
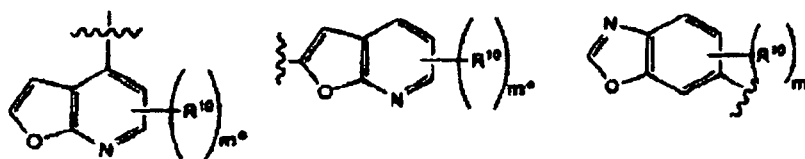
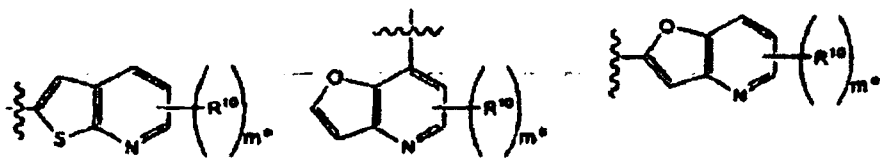
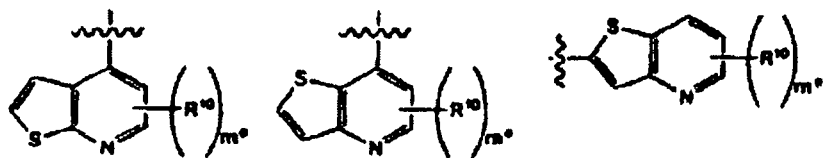
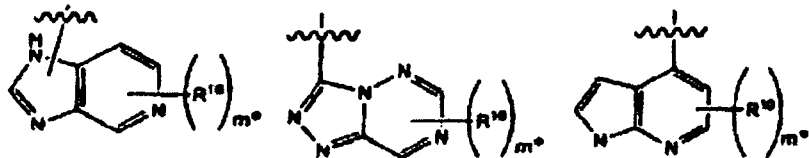
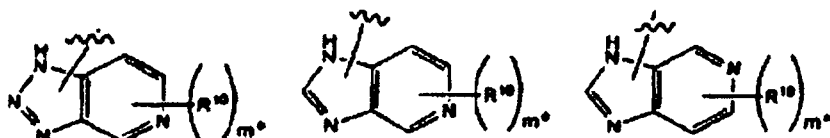
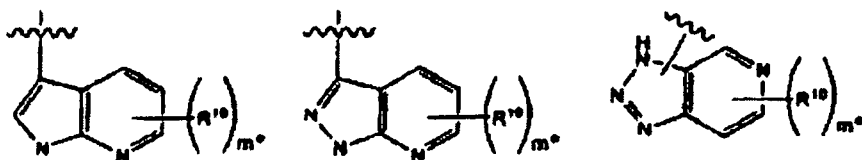
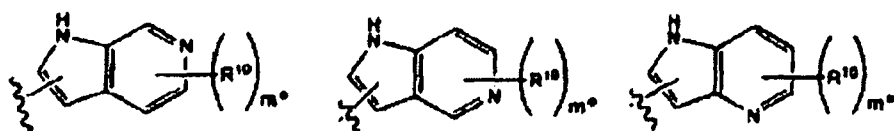
$R^a$  y/o  $R^b$  pueden combinarse con cualquier  $R^c$  o  $R^d$  para formar un anillo de heterociclo o anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros parcial o completamente saturado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^{10}$  según permite la valencia; o

$R^a$  y  $R^b$  pueden combinarse para formar un grupo carbonilo; o

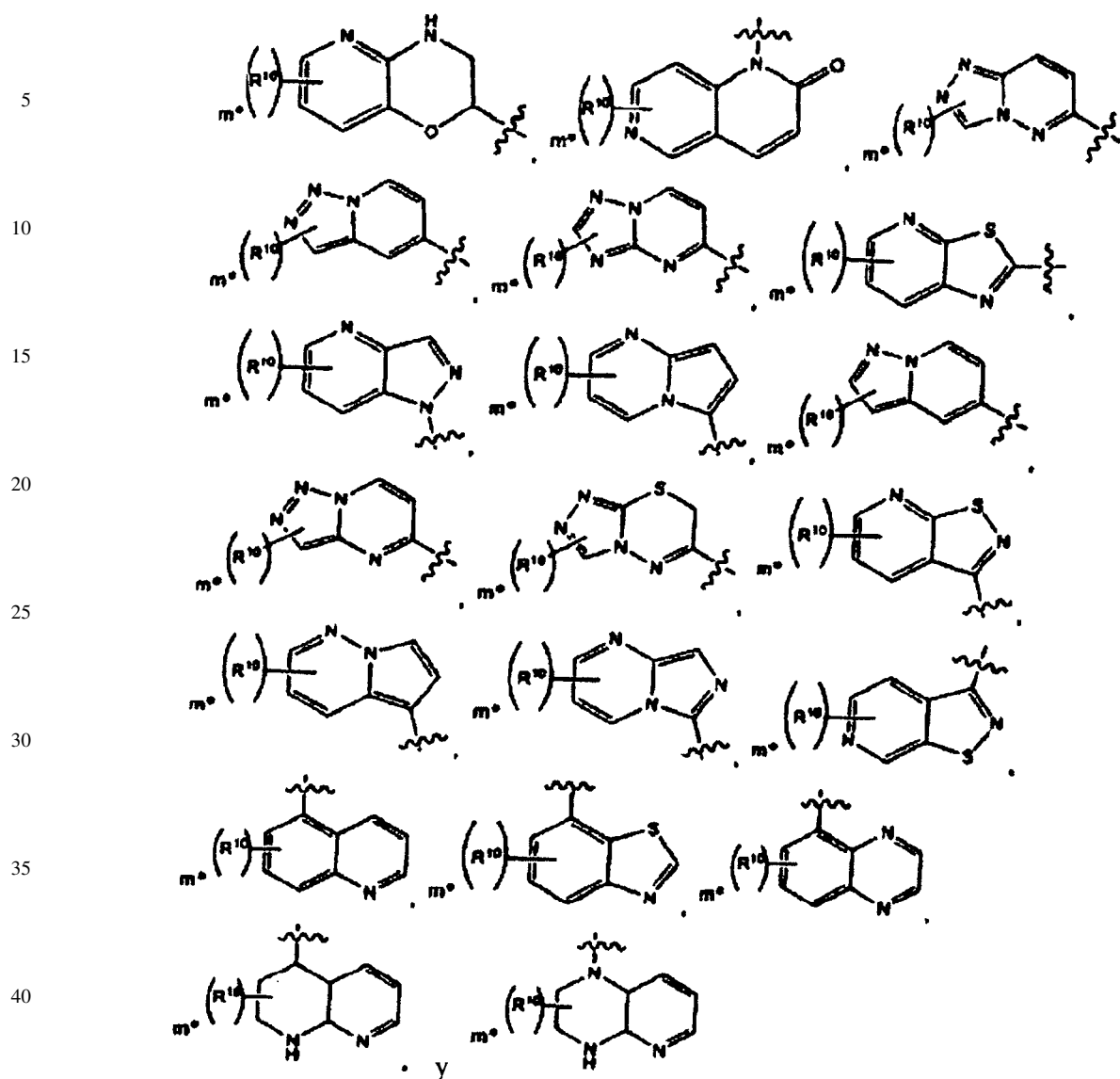
$R^c$  y  $R^d$  unidos al mismo átomo de carbono pueden combinarse para formar un grupo carbonilo;

$R^1$  se selecciona de









en los que  $m^*$  es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, según permite la valencia;

 $R^2$  es

(i) H, o

(ii) alquilo, haloalquilo, alquenido, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenido, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,  $-S(O)_{v+}R^4$ ,  $-NR^5R^{5a}$ ,  $-C(=O)R^4$ ,  $-C(=S)R^4$ ,  $-C(=O)OR^4$ ,  $-C(=S)OR^4$ ,  $-C(=O)NR^5R^{5a}$ ,  $-C(=S)NR^5R^{5a}$ ,  $-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$ ,  $-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$ ,  $-N(R^5)C(=O)R^4$ ,  $-N(R^5)C(=S)R^4$ ,  $-SO_2NR^5R^{5a}$ ,  $-N(R^5)SO_2R^4$ ,  $-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$ ,  $-N(R^5)C(=O)OR^4$ ,  $-N(R^5)C(=S)OR^4$ ,  $-N(R^5)SO_2R^4$  cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más  $R^{10}$  según permite la valencia,

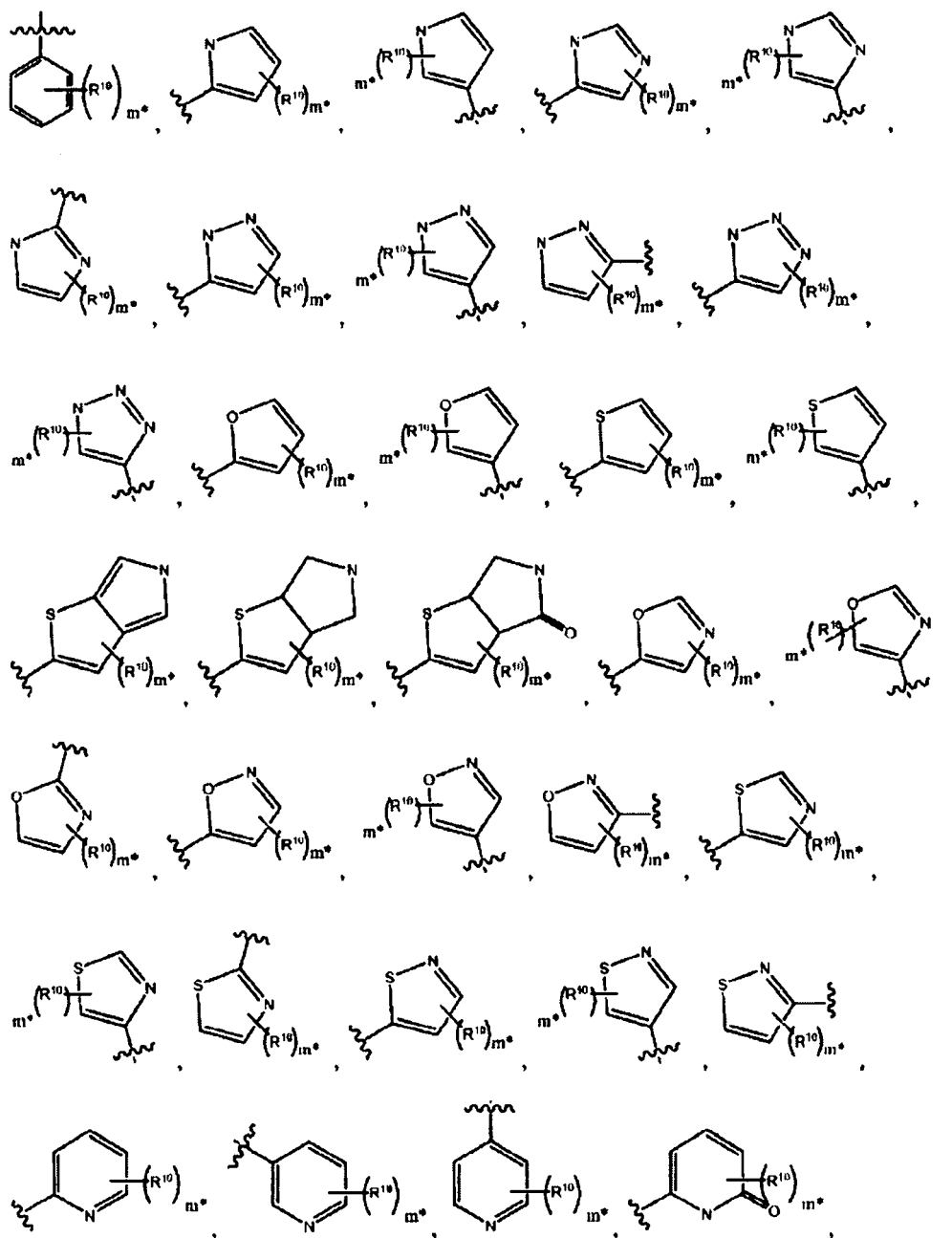
60  $R^{2a}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2b*}$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente en cada caso de H, halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,  $-OR^4$ ,  $-S(O)_vR^4$ ,  $-NR^5R^{5a}$ ,  $-C(=O)R^4$ ,  $-C(=S)R^4$ ,  $-C(=O)OR^4$ ,  $-C(=S)OR^4$ ,  $-C(=O)NR^5R^{5a}$ ,  $-C(=S)NR^5R^{5a}$ ,  $-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$ ,  $-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$ ,  $-N(R^5)C(=O)R^4$ ,  $-N(R^5)C(=S)R^4$ ,  $-OC(=O)NR^5R^{5a}$ ,  $-OC(=S)NR^5R^{5a}$ ,  $-SO_2NR^5R^{5a}$ ,  $-N(R^5)SO_2R^4$ ,  $-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$ ,  $-N(R^5)C(=O)OR^4$ ,  $-N(R^5)C(=S)OR^4$ ,  $-N(R^5)SO_2R^4$ , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos  
65  $R^{10}$  según permite la valencia;

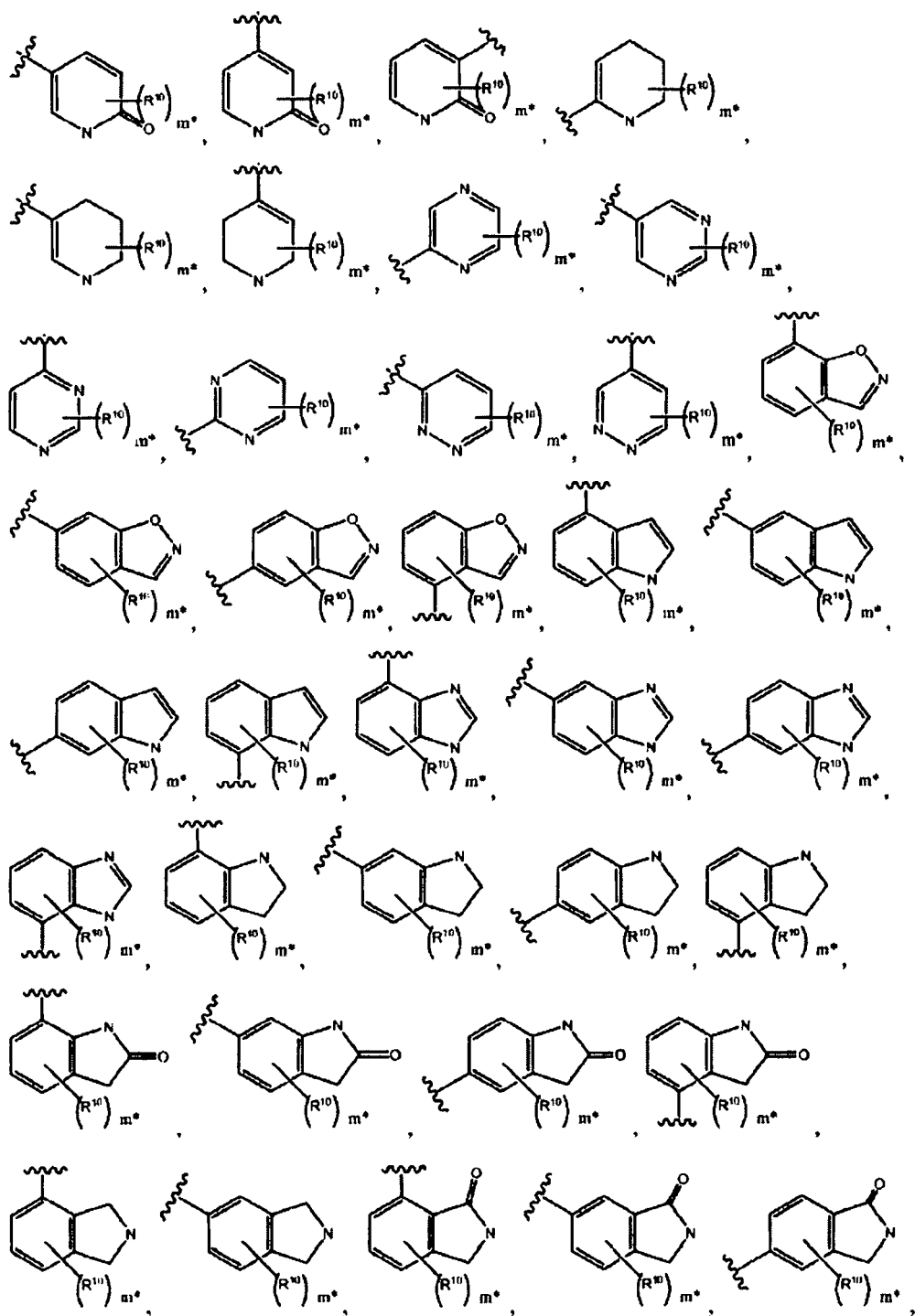


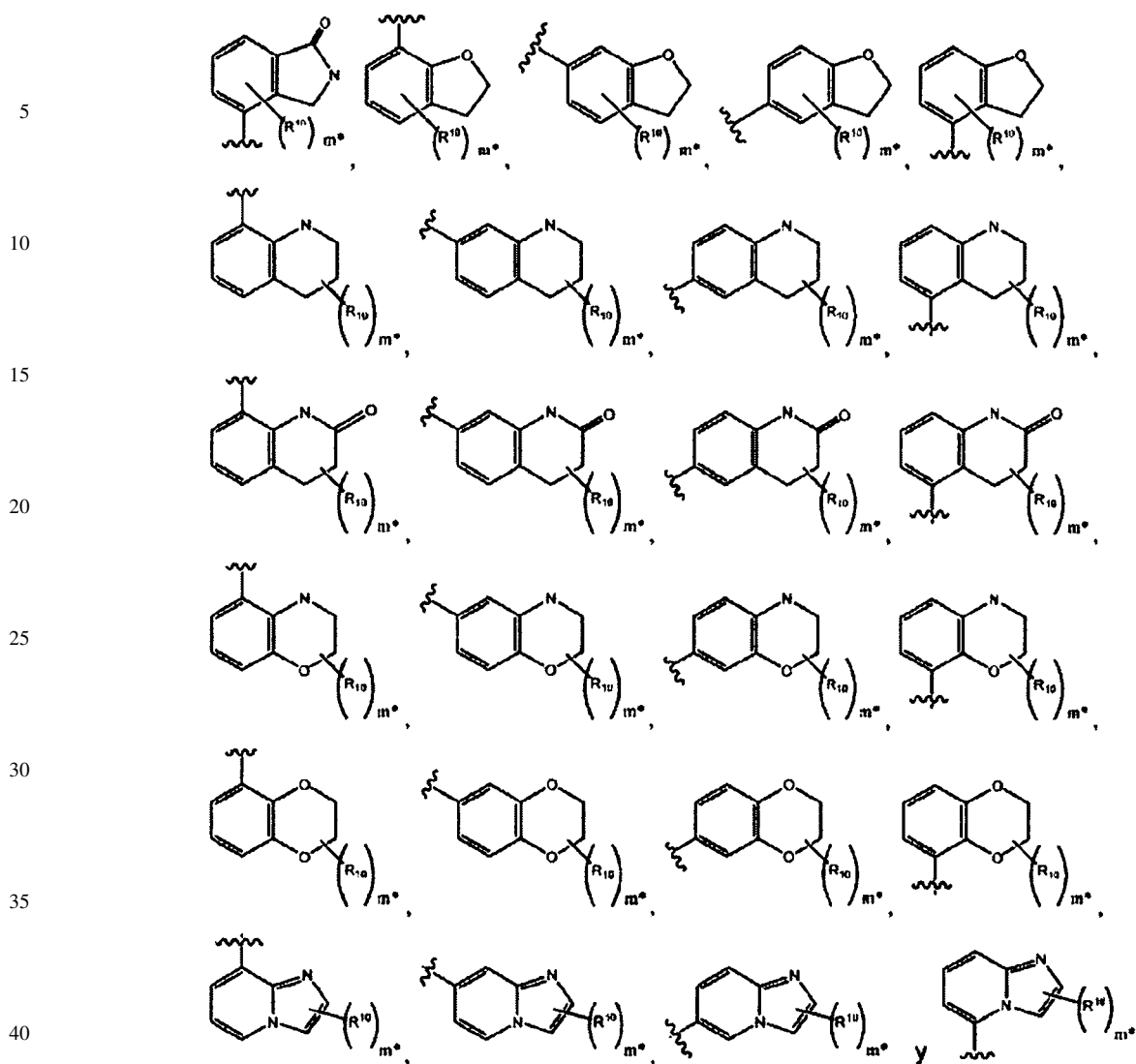
y en los que cualquier  $R^2$  y  $R^{2a}$  es

(a) alquilino, o  $-C(=O)NR^5R^{5a}$ , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos  $R^{10}$  según permite la valencia; o

(b) un sistema de anillo de arilo, heteroarilo o heterociclo seleccionado de







en los que  $m^*$  es 0,1, 2, 3, 4, 5 ó 6, según permite la valencia;

$R^{2b}$  y  $R^{2b+}$  son independientemente H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,  $-C(=O)R^4$ ,  $-C(=S)R^4$ ,  $-C(=O)OR^4$ ,  $-C(=S)OR^4$ ,  $-C(=O)NR^5R^{5a}$  o  $-C(=S)NR^5R^{5a}$ ; o

$R^{2b}$  y  $R^{2b+}$  pueden combinarse opcionalmente para formar un enlace, siempre que cuando no se forme tal enlace  $R^{2a}$  se limite a H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,  $-C(=O)R^4$ ,  $-C(=S)R^4$ ,  $-C(=O)OR^4$ ,  $-C(=S)OR^4$ ,  $-C(=O)NR^5R^{5a}$  y  $-C(=S)NR^5R^{5a}$ ; o

$R^{2b}$  y  $R^{2b+}$  pueden combinarse opcionalmente para formar un enlace, siempre que cuando no se forme tal enlace  $R^{2a}$  se limite a H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,  $-C(=O)R^4$ ,  $-C(=S)R^4$ ,  $-C(=O)OR^4$ ,  $-C(=S)OR^4$ ,  $-C(=O)NR^5R^{5a}$  y  $-C(=S)NR^5R^{5a}$ ;

$R^4$  se selecciona independientemente en cada caso de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente según permite la valencia con uno o más grupos  $R^{10}$ ;

$R^5$  y  $R^{5a}$  se seleccionan independientemente en cada caso de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido según permite la valencia con uno o más  $R^{10}$ ; o

$R^5$  y  $R^{5a}$  pueden combinarse para formar un anillo de heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  en cada caso es independientemente, halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,  $-(alquilen)_m-OR^4$ ,  $-(alquilen)_m-S(O)_vR^4$ ,  $-(alquilen)_m-NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-C(=O)R^4$ ,  $-(alquilen)_m-C(=S)R^4$ ,  $-(alquilen)_m-C(=O)OR^4$ ,  $-(alquilen)_m-OC(=O)R^4$ ,  $-(alquilen)_m-C(=S)OR^4$ ,  $-(alquilen)_m-C(=O)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-C(=S)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=O)R^4$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=S)R^4$ ,  $-(alquilen)_m-OC(=O)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-OC(=S)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-SO_2NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)SO_2R^4$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=O)OR^4$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=S)OR^4$  o  $-(alquilen)_m-N(R^5)SO_2R^4$ ;

en los que dichos grupos alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilo pueden estar además independientemente sustituidos con uno o más  $-(alquilen)_m-OR^4$ ,  $-(alquilen)_m-S(O)_vR^4$ ,  $-(alquilen)_m-NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-C(=O)R^4$ ,  $-(alquilen)_m-C(=S)R^4$ ,  $-(alquilen)_m-C(=O)OR^4$ ,  $-(alquilen)_m-OC(=O)R^4$ ,  $-(alquilen)_m-C(=S)OR^4$ ,  $-(alquilen)_m-C(=O)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-C(=S)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=O)R^4$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=S)R^4$ ,  $-(alquilen)_m-OC(=O)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-OC(=S)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-SO_2NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)SO_2R^4$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=O)OR^4$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=S)OR^4$  o  $-(alquilen)_m-N(R^5)SO_2R^4$ ;

y además en los que cualquiera de dos grupos  $R^{10}$  unidos al mismo átomo o unidos a átomos adyacentes pueden combinarse para formar un sistema de anillo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

$m$  es 0 ó 1;

$n$  es 0, 1 ó 2;

$v$  es 0, 1 ó 2;

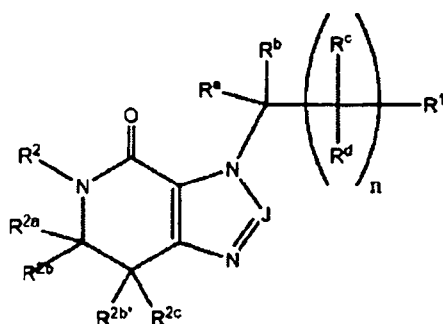
$v^*$  es 1 ó 2.

Se exponen realizaciones preferidas en las subreivindicaciones.

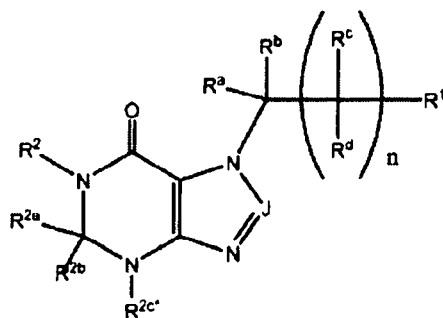
Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que tienen cualquiera o tanto grupos  $R^1$  como grupos  $R^2$  o bien solos o bien en cualquier combinación de los mismos.

La presente invención incluye además compuestos en los que los grupos  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  son independientemente hidrógeno, alquilo (especialmente metilo) y halógeno (especialmente flúor).

Los compuestos a modo de ejemplo dentro del alcance de la fórmula I y II incluyen compuestos de las siguientes fórmulas IA y IB.



IA

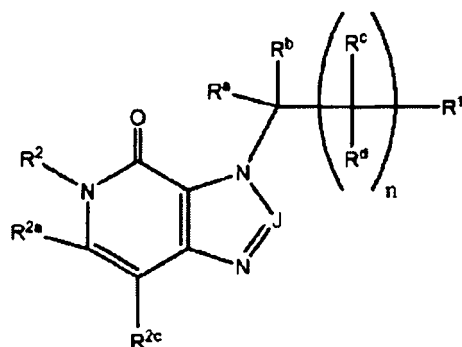


IB

o enantiómeros, diastereómeros y sales de los mismos. En un aspecto, la invención proporciona los compuestos de fórmula IA, o enantiómeros, diastereómeros y sales de los mismos, en los que  $J$  es  $N$  y  $R^{2a}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2b^*}$  son  $H$ .

## ES 2 376 404 T3

Los compuestos a modo de ejemplo dentro del alcance de la fórmula I incluyen compuestos de la siguiente fórmula IC.



IC

o enantiómeros, diastereómeros y sales de los mismos. En un aspecto, la invención proporciona compuestos de esta fórmula o enantiómeros, diastereómeros y sales de los mismos, en los que R<sup>2a</sup> y R<sup>2c</sup> son H.

La invención también proporciona un compuesto o enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

5-fenil-3-(quinolin-6-ilmetil)-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

5-(3-metilisotiazol-5-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

5-(3-metilisotiazol-5-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(S)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(R)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(S)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(R)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(S)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(R)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

1-(1-(quinolin-6-il)etil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(S)-6-(3-metilisotiazol-5-il)-1-(1-(quinolin-6-il)etil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,

6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-(quinolin-6-il)etil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(S)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,

(S)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(R)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(S)-3-(1-(3-metoxiquinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(R)-3-(1-(3-metoxiquinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(S)-5-(3,4-difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(R)-5-(3,4-difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(S)-5-(3,5-difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(R)-5-(3,5-difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

## ES 2 376 404 T3

3-((3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)metil)-5-(tiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
5-((3,5-difluorofenil)-3-((3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
5-((3,5-difluorofenil)-3-((3-metoxiquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
(S)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(tiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
(R)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(tiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
3-((3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)metil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
3-((3-metoxiquinolin-6-il)metil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
(S)-5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
(R)-5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
(S)-5-bencil-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
(R)-5-bencil-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
(S)-5-(5-metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
(R)-5-(5-metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
(S)-5-(4-metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona, y  
(R)-5-(4-metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos anteriores, junto con un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable.

### *Indicaciones*

La invención también se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto usando los compuestos anteriores. En un aspecto, la invención también se refiere a un compuesto para su uso en la reducción del tamaño del tumor en un sujeto usando los compuestos anteriores. En un aspecto adicional, la invención también se refiere a un compuesto para su uso en la reducción de la metástasis en un tumor en un sujeto, usando los compuestos anteriores.

La invención también se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por HGF en un sujeto usando los compuestos anteriores.

Los compuestos de la presente invención serían útiles para, pero sin limitarse a, la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con angiogénesis. Los compuestos de la invención tienen actividad inhibidora de c-Met. Los compuestos de la invención son útiles en la terapia como agentes antineoplásicos o para minimizar los efectos perjudiciales de HGF.

Los compuestos de la invención serían útiles para el tratamiento de neoplasia incluyendo cáncer y metástasis, incluyendo, pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de la vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovarios, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de célula T, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mielóide (incluyendo leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo de tejidos blandos y huesos); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi).

En un aspecto, los compuestos son útiles para el tratamiento de neoplasia seleccionada de cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de mama.

Los compuestos también serían útiles para el tratamiento de estados oftalmológicos tales como rechazo de injerto corneal, neovascularización ocular, neovascularización retinal incluyendo neovascularización tras lesión o infección,

retinopatía diabética, fibroplasia retrolental y glaucoma neovascular; isquemia retiniana; hemorragia vítrea; enfermedades ulcerosas tales como úlcera gástrica; estados patológicos pero no malignos, tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular del hueso; y trastornos del sistema reproductor femenino tal como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de edema y estados de hiperpermeabilidad vascular.

Los compuestos de la invención también son útiles en la terapia de enfermedades proliferativas. Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad reumatoide o reumática inflamatoria, especialmente de manifestaciones en el aparato locomotor, tales como diversas enfermedades reumatoideas inflamatorias, especialmente poliartritis crónica incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil o artropatía psoriásica; síndrome paraneoplásico o enfermedades inflamatorias inducidas por tumores, efusiones turbias, colagenosis, tal como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia sistémica o colagenosis mixta; artritis posinfecciosa (cuando no puede encontrarse organismos patógenos vivos en la parte afectada del cuerpo), espondiloartritis seronegativa, tal como espondilitis anquilosante; vasculitis, sarcoidosis o artrosis; o cualquier combinación adicional de las mismas. Un ejemplo de un trastorno relacionado con inflamación es (a) inflamación sinovial, por ejemplo, sinovitis, incluyendo cualquiera de las formas particulares de sinovitis, en particular bursitis y sinovitis purulenta, siempre que no esté inducida por cristales. Tal inflamación sinovial puede ser, por ejemplo, consecuencia o estar asociada con enfermedad, por ejemplo, artritis, por ejemplo osteoartritis, artritis reumatoide o artritis deformante. La presente invención puede aplicarse además al tratamiento sistémico de la inflamación, por ejemplo estados o enfermedades inflamatorias, de las articulaciones o el aparato locomotor en la región de las inserciones tendinosas y vainas de tendones. Tal inflamación puede ser, por ejemplo, consecuencia o estar asociada con enfermedad o adicionalmente (en un sentido más amplio de la invención) con intervención quirúrgica, incluyendo, en particular, estados tales como endopatía de inserción, síndrome miofasial y tendomiosis. La presente invención puede aplicarse además especialmente al tratamiento de la inflamación, por ejemplo, estado o enfermedad inflamatoria, de tejidos conjuntivos incluyendo dermatomiositis y miositis.

Estos compuestos pueden usarse como agentes activos frente a estados patológicos tales como artritis, aterosclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis miocárdica, síntomas colaterales coronarios y cerebrales, angiogénesis de extremidades isquémicas, cicatrización de heridas, enfermedades relacionadas con úlcera péptica por *Helicobacter*, fracturas, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como las asociadas con retinopatía diabética o degeneración macular. Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como agentes activos frente a tumores sólidos, ascitis maligna, cánceres hematopoyéticos y trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia del tiroides (especialmente enfermedad de Grave) y quistes (tal como hipervascularidad del estroma ovárico, característica del síndrome de ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal)) puesto que tales enfermedades requieren una proliferación de células de vasos sanguíneos para el crecimiento y/o la metástasis.

Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como agentes activos frente a quemaduras, enfermedad pulmonar crónica, accidente cerebrovascular, pólipos, anafilaxia, inflamación crónica y alérgica, síndrome de hiperestimulación ovárica, edema cerebral asociado a tumor cerebral, edema pulmonar o cerebral inducido por alta altitud, traumatismo o hipoxia, edema ocular y macular, ascitis y otras enfermedades en las que hiperpermeabilidad vascular, efusiones, exudados, extravasación de proteínas o edema son manifestaciones de la enfermedad. Los compuestos también serán útiles en el tratamiento de trastornos en los que la extravasación de proteínas conduce a la deposición de fibrina y matriz extracelular, promoviendo la proliferación del estroma (por ejemplo, fibrosis, cirrosis y síndrome del túnel carpiano).

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de úlceras incluyendo úlceras bacterianas, fúngicas, de Mooren y colitis ulcerosa.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados en los que se produce angiogénesis, edema o deposición de estroma no deseados en infecciones virales tales como herpes simple, herpes zóster, SIDA, sarcoma de Kaposi, infecciones protozoarias y toxoplasmosis, tras traumatismo, radiación, accidente cerebrovascular, endometriosis, síndrome de hiperestimulación ovárica, lupus sistémico, sarcoidosis, sinovitis, enfermedad de Crohn, anemia drepanocítica, enfermedad de Lyme, penfigoide, enfermedad de Paget, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, inflamación crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y enfermedad reumatoide o reumática inflamatoria. Los compuestos también son útiles en la reducción de la grasa subcutánea para el tratamiento de la obesidad.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados oculares tales como edema ocular y macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomía radial, uveitis, vitritis, miopía, foveas ópticas, desprendimiento de retina crónico, complicaciones después de láser, glaucoma, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt y enfermedad de Eales además de retinopatía y degeneración macular.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados cardiovasculares tales como aterosclerosis, reestenosis, arteriosclerosis, oclusión vascular y enfermedad obstructiva de la carótida.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de indicaciones relacionadas con cáncer tales como tumores sólidos, sarcomas (especialmente sarcoma de Ewing y osteosarcoma), retinoblastoma, rabdomiosarcomas, neuroblastoma, tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemia y linfoma, efusiones pleural o pericárdica inducidas por tumor y ascitis maligna.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados diabéticos tales como retinopatía diabética y microangiopatía.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en la reducción del flujo sanguíneo de un tumor en un sujeto.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en la reducción de la metástasis de un tumor en un sujeto.

Los compuestos de esta invención pueden actuar también como inhibidores de otras proteínas cinasas, por ejemplo tie-2, Ick, src, fgf, c-Met, ron, ckit y ret, y por tanto ser eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteínas cinasas.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Los animales a modo de ejemplo incluyen caballos, perros y gatos.

Tal como se usa en el presente documento, los compuestos de la presente invención incluyen los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales y similares, significa también un único compuesto, sal y similar.

## Definiciones

“Angiogenesis” se define como cualquier alteración de un lecho vascular existente o la formación de nueva vasculatura, que beneficia a la perfusión tisular. Esto incluye la formación de nuevos vasos mediante el brote de células endoteliales a partir de vasos sanguíneos existentes o la remodelación de vasos existentes para alterar el tamaño, madurez, dirección o propiedades de flujo para mejorar la perfusión sanguínea del tejido.

Tal como se usa en el presente documento, “HGF” se refiere a factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión. Esto incluye factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión purificado, fragmentos de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, fragmentos sintetizados químicamente de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, derivados o versiones mutadas de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión y proteínas de fusión que comprenden factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión y otra proteína. “HGF” tal como se usa en el presente documento también incluye factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión aislado de especies distintas de seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento “c-Met” se refiere al receptor de HGF. Esto incluye receptor purificado, fragmentos de receptor, fragmentos de receptor sintetizados químicamente, derivados o versiones mutadas de receptor y proteínas de fusión que comprenden el receptor y otra proteína. “c-Met” tal como se usa en el presente documento también incluye el receptor de HGF aislado de especies distintas de seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento, “HGF” se refiere a factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión. Esto incluye factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión purificado, fragmentos de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, fragmentos sintetizados químicamente de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, derivados o versiones mutadas de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión y proteínas de fusión que comprenden factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión y otra proteína. “HGF” tal como se usa en el presente documento también incluye factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión aislado de especies distintas de seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento “c-Met” se refiere al receptor de HGF. Esto incluye receptor purificado, fragmentos de receptor, fragmentos de receptor sintetizados químicamente, derivados o versiones mutadas de receptor y proteínas de fusión que comprenden el receptor y otra proteína. “c-Met” tal como se usa en el presente documento también incluye el receptor de HGF aislado de una especie distinta de seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento, las expresiones “factor de crecimiento de hepatocitos” y “HGF” se refieren a un factor de crecimiento que tiene normalmente una estructura con seis dominios (dominios dedo, Kringle 1, Kringle 2, Kringle 3, Kringle 4 y serina proteasa). Fragmentos de HGF constituyen HGF con menos dominios y variantes de HGF pueden tener algunos de los dominios de HGF repetidos; ambos se incluyen si todavía conservan su respectiva capacidad para unirse a un receptor de HGF. Las expresiones “factor de crecimiento de hepatocitos” y “HGF” incluyen factor de crecimiento de hepatocitos de seres humanos (“huHGF”) y cualquier especie de mamífero no humano, y en particular HGF de rata. Las expresiones tal como se usan en el presente documento incluyen formas maduras, pre, pre-pro y proformas, purificadas de una fuente natural, sintetizadas químicamente o producidas de manera recombinante. HGF humano está codificado por la secuencia de ADNc publicada por Miyazawa *et al.* (1989), citado anteriormente, o Nakamura *et al.* (1989), citado anteriormente. Las secuencias notificadas por Miyazawa *et al.* y Nakamura *et al.* difieren en 14 aminoácidos. El motivo de las diferencias no está totalmente claro; artefactos



de clonación o polimorfismos están entre las posibilidades. Ambas secuencias se abarcan específicamente por las expresiones anteriores. Se entenderá que existen variaciones alélicas naturales y pueden producirse entre individuos, tal como se demuestra mediante una o más diferencias de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de cada individuo. Las expresiones “factor de crecimiento de hepatocitos” y “HGF” incluyen específicamente el huHGF delta 5 tal como se da a conocer por Seki *et al.*, citado anteriormente.

Las expresiones “receptor de HGF” y “c-Met” cuando se usan en el presente documento se refieren a un receptor celular para HGF, que normalmente incluye un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, así como variantes y fragmentos del mismo que conservan la capacidad para unirse a HGF. Las expresiones “receptor de HGF” y “c-Met” incluyen la molécula de polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos nativa, de longitud completa codificada por el gen conocido de forma diversa como p190.sup.MET. La presente definición abarca específicamente formas solubles de receptor de HGF, y receptor de HGF de fuentes naturales, producido de manera sintética *in vitro* u obtenido mediante manipulación genética incluyendo métodos de tecnología de ADN recombinante. Las variantes o los fragmentos de receptor de HGF comparten preferiblemente al menos aproximadamente un 65% de homología de secuencia, y más preferiblemente al menos aproximadamente un 75% de homología de secuencia con cualquier dominio de la secuencia de aminoácidos de c-Met humana publicada en Rodrigues *et al.*, Mol. Cell. Biol. 11:2962-2970 (1991); Park *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. 84:6379-6383 (1987); o Ponzetto *et al.*, Oncogene, 6:553-559 (1991).

Los términos “agonista” y “agonístico” cuando se usan en el presente documento se refieren a o describen una molécula que puede, directa o indirectamente, inducir, promover o potenciar sustancialmente la actividad biológica de HGF o la activación del receptor de HGF.

Los términos “cáncer” y “canceroso” cuando se usan en el presente documento se refieren a o describen el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen pero no se limitan a carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer cervical, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon y cáncer de cabeza y cuello. Mientras que el término “cáncer” tal como se usa en el presente documento no se limita a una forma específica cualquiera de la enfermedad, se cree que los compuestos para su uso en la invención serán particularmente eficaces para cánceres que van acompañados por aumento de los niveles de HGF o expresión de c-Met en el mamífero.

Los términos “tratar,” “tratamiento” y “terapia” tal como se usan en el presente documento se refieren a terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva.

El término “mamífero” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier mamífero clasificado como mamífero, incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En un aspecto de la invención, el mamífero es un ser humano.

Dado que se observan niveles elevados de c-Met y HGF en hipertensión, arteriosclerosis, infarto de miocardio y artritis reumatoide, ligandos de ácido nucleico servirán como agentes terapéuticos útiles para estas enfermedades.

El término “tratamiento” incluye tratamiento terapéutico así como tratamiento profiláctico (o bien prevención de la aparición de trastornos totalmente o bien retraso de la aparición de un estadio preclínicamente evidente de trastornos en individuos).

Un “derivado farmacéuticamente aceptable” indica cualquier sal, éster de un compuesto de esta invención o cualquier otro compuesto que tras su administración a un paciente puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, o un metabolito o residuo del mismo, caracterizado por la capacidad para inhibir la angiogénesis.

La frase “terapéuticamente eficaz” pretende calificar la cantidad de cada agente, que logrará el objetivo de mejora de la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencia con respecto al tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que se evitan efectos secundarios adversos normalmente asociados con terapias alternativas. Por ejemplo, agentes terapéuticos neoplásicos eficaces prolongan la capacidad de supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento celular en rápida proliferación asociado con el neoplasma o efectúan una regresión del neoplasma.

El término “H” indica un único átomo de hidrógeno. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

Cuando se usa el término “alquilo”, o bien solo o bien dentro de otros términos tales como “haloalquilo” y “alquilamino”, abarca radicales lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Algunos radicales alquilo son radicales “alquilo inferiores” que tienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares. El término “alquilenilo” abarca radicales alquilo divalentes en puente tales como metilenilo y etilenilo. La expresión “alquilo inferior sustituido con R<sup>2</sup>” no incluye un resto acetal.

## ES 2 376 404 T3

El término “alquenilo” abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. En un aspecto, los radicales alquenilo son radicales “alquenilo inferiores” que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. En un aspecto adicional, los radicales alquenilo inferiores son radicales que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos “alquenilo” y “alquenilo inferior” abarcan radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente, orientaciones “E” y “Z”.

El término “alquinilo” indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. En un aspecto, los radicales alquinilo son radicales “alquinilo inferiores” que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. En un aspecto adicional, son radicales alquinilo inferiores que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen propargilo, butinilo y similares.

Los radicales alquilo, alquilenilo, alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos funcionales tales como halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo y similares.

El término “halógeno” significa halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “haloalquilo” significa radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono del alquilo está sustituido con halógeno tal como se definió anteriormente. Específicamente se abarcan radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener o bien un átomo de yodo, bromo, cloro o bien flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes radicales halógeno. “Haloalquilo inferior” abarca radicales que tienen 1-6 átomos de carbono. En un aspecto, son radicales haloalquilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. “Perfluoroalquilo” significa radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno sustituidos con átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

El término “hidroxialquilo” abarca radicales lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. En un aspecto, los radicales hidroxialquilo son radicales “hidroxialquilo inferiores” que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales hidroxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo. Otros ejemplos incluyen radicales hidroxialquilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono.

El término “alcoxilo” abarca radicales que contienen oxi lineales o ramificados que tienen cada uno partes de alquilo de uno a diez átomos de carbono. En un aspecto, los radicales alcoxilo son radicales “alcoxilo inferiores” que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. En un aspecto adicional, estos radicales son radicales alcoxilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alcoxilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de halógeno, tales como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales “haloalcoxilo”. Otros ejemplos son radicales haloalcoxilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

El término “arilo”, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de una manera fusionada. El término “arilo” abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo. En un aspecto, arilo es fenilo. El grupo “arilo” puede tener 1 o más sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo, alquilamino inferior y similares. Fenilo sustituido con  $-O-CH_2-O-$  forma el sustituyente de arilbenzodioxolilo.

El término “heterociclilo” (o “heterociclo”) abarca radicales de anillo saturados, y parcialmente saturados y que contienen heteroátomos, en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. No incluye anillos que contienen partes de  $-O-O-$ ,  $-O-S-$  o  $-S-S-$ . Dicho grupo “heterociclilo” puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como hidroxilo, Boc, halógeno, haloalquilo, ciano, alquilo inferior, aralquilo inferior, oxo, alcoxilo inferior, amino, alquilamino inferior y similares.

Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperaziniol]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropirranilo, dihidrofurilo, dihidrotiazolilo y similares.

Los ejemplos particulares de heterociclilo saturado y parcialmente saturado incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-1λ'-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo y similares.

El término heterociclilo (o heterociclo) también abarca radicales en los que los radicales heterocíclicos se fusionan/condensan con radicales arilo: grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o azufre [por ejemplo benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo].

El término “heteroarilo” indica sistemas de anillo de arilo que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, en los que el/los átomo(s) de nitrógeno y azufre del anillo está(n) opcionalmente oxidado(s), y el/los átomo(s) de nitrógeno está(n) opcionalmente cuaternizado(s). Los ejemplos incluyen grupo heteromonociclilo de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

El término “sulfonilo”, ya se use solo o unido a otros términos tales como alquilsulfonilo, indica respectivamente radicales divalentes  $\text{-SO}_2\text{-}$ .

Los términos “sulfamilo,” “aminosulfonilo” y “sulfonamidilo” indican un radical sulfonilo sustituido con un radical amina, formando una sulfonamida ( $\text{-SO}_2\text{NH}_2$ ).

El término “alquilaminosulfonilo” incluye “N-alquilaminosulfonilo” en el que radicales sulfamilo están independientemente sustituidos con uno o dos radical(es) alquilo. En un aspecto, los radicales alquilaminosulfonilo son radicales “alquilaminosulfonilo inferiores” que tienen de uno a seis átomos de carbono. También incluyen radicales alquilaminosulfonilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquilaminosulfonilo inferiores incluyen N-metilaminosulfonilo y N-etilaminosulfonilo.

Los términos “carboxi” o “carboxilo”, ya se usen solos o con otros términos, tal como “carboxialquilo”, indica  $\text{-CO}_2\text{H}$ .

El término “carbonilo”, ya se use solo o con otros términos, tal como “aminocarbonilo”, indica  $\text{-(C=O)-}$ .

El término “aminocarbonilo” indica un grupo amida de fórmula  $\text{-C(=O)NH}_2$ .

Los términos “N-alquilaminocarbonilo” y “N,N-dialquilaminocarbonilo” indican radicales aminocarbonilo independientemente sustituidos con uno o dos radicales alquilo, respectivamente. En un ejemplo, estos radicales son “alquilaminocarbonilo inferior” que tiene radicales alquilo inferiores tal como se describió anteriormente unidos a un radical aminocarbonilo.

Los términos “N-arilaminocarbonilo” y “N-alquil-N-arilaminocarbonilo” indican radicales aminocarbonilo sustituidos, respectivamente, con un radical arilo, o un radical alquilo y uno arilo.

Los términos “heterociclilalquilenilo” y “heterociclilalquilo” abarcan radicales alquilo sustituidos con grupo heterocíclico. Los ejemplos incluyen radicales heterociclilalquilo que son radicales “heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros” que tienen partes de alquilo de uno a seis átomos de carbono y un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros. Otros ejemplos incluyen radicales heteroarilalquilenilo inferiores que tienen partes de alquilo de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales tales como piridilmetilo y tienilmetilo.

El término “aralquilo” abarca radicales alquilo sustituidos con arilo. Algunos radicales aralquilo son radicales “aralquilo inferiores” que tienen radicales arilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Otros son “fenilalquilenilo” unidos a partes de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen bencilo, difenilmetilo y fenilmetilo. El arilo en dicho aralquilo puede estar sustituido adicionalmente con halógeno, alquilo, alcoxilo, haloalquilo y haloalcoxilo.

## ES 2 376 404 T3

El término “alquiltio” abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. En un ejemplo, son radicales alquiltio inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Un ejemplo de “alquiltio” es metiltio ( $\text{CH}_3\text{S}-$ ).

5 El término “haloalquiltio” abarca radicales que contienen un radical haloalquilo, de uno a diez átomos de carbono, unidos a un átomo de azufre divalente. En un aspecto, son radicales haloalquiltio inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Un ejemplo de “haloalquiltio” es trifluorometiltio.

10 El término “alquilamino” abarca “N-alquilamino” y “N,N-dialquilamino” en los que grupos amino están independientemente sustituidos con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. En un aspecto, los radicales alquilamino son radicales “alquilamino inferiores” que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. En un aspecto, son radicales alquilamino inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilamino tal como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y similares.

15 El término “arilamino” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, tales como N-fenilamino. Los radicales arilamino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de anillo de arilo del radical.

20 El término “heteroarilamino” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales heteroarilo, tales como N-tienilamino. Los radicales “heteroarilamino” pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de anillo de heteroarilo del radical.

25 El término “aralquilamino” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales aralquilo. Por ejemplo, incluyen radicales fenil-alquil  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -amino, tales como N-bencilamino. Los radicales aralquilamino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de anillo de arilo.

Los términos “N-alquil-N-arilamino” y “N-aralquil-N-alquilamino” indican grupos amino, que se han sustituido independientemente con un radical aralquilo y uno alquilo, o un radical arilo y uno alquilo, respectivamente, en un grupo amino.

30 El término “aminoalquilo” abarca radiales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales amino. En un aspecto, los radicales aminoalquilo son radicales “aminoalquilo inferiores” que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohexilo. Los ejemplos también incluyen radicales aminoalquilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono.

40 El término “alquilaminoalquilo” abarca radicales alquilo sustituidos con radicales alquilamino. En un aspecto, los radicales alquilaminoalquilo son radicales “alquilaminoalquilo inferiores” que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. En otro aspecto, son radicales alquilaminoalquilo inferiores que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalquilo adecuados pueden estar mono o dialquilo sustituidos, tales como N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminoetilo, N,N-dietilaminometilo y similares.

45 El término “alquilaminoalcoxilo” abarca radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilamino. En un aspecto, los radicales alquilaminoalcoxilo son radicales “alquilaminoalcoxilo inferiores” que tienen radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales alquilaminoalcoxilo inferiores que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalcoxilo adecuados pueden estar mono o dialquilo sustituidos, tales como N-metilaminoetoxilo, N,N-dimetilaminoetoxilo, N,N-dietilaminoetoxilo y similares.

50 El término “alquilaminoalcoxialcoxilo” abarca radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilaminoalcoxilo. En un aspecto, radicales alquilaminoalcoxialcoxilo son radicales “alquilaminoalcoxialcoxilo inferiores” que tienen radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales alquilaminoalcoxialcoxilo inferiores que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalcoxialcoxilo adecuados pueden estar mono o dialquilo sustituidos, tales como N-metilaminometoxietoxilo, N-metilaminoetoxietoxilo, N,N-dimetilaminoetoxietoxilo, N,N-dietilaminometoxietoxilo y similares.

60 El término “carboxialquilo” abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales carboxilo. En un aspecto, los radicales carboxialquilo son radicales “carboxialquilo inferiores” que tienen de uno a seis átomos de carbono y un radical carboxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen carboximetilo, carboxipropilo y similares. Los ejemplos también incluyen radicales carboxialquilo inferiores que tienen de uno a tres grupos  $\text{CH}_2$ .

65 El término “halosulfonilo” abarca radicales sulfonilo sustituidos con un radical halógeno. Los ejemplos de tales radicales halosulfonilo incluyen clorosulfonilo y fluorosulfonilo.

El término “ariltio” abarca radicales arilo de seis a diez átomos de carbono, unidos a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de “ariltio” es feniltio.

El término “aralquiltio” abarca radicales aralquilo tal como se describió anteriormente, unidos a un átomo de azufre divalente. En un aspecto, son radicales fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-tio. Un ejemplo de “aralquiltio” es benciltio.

El término “ariloxilo” abarca radicales arilo opcionalmente sustituidos, tal como se definió anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de tales radicales incluyen fenoxilo.

El término “aralcoxilo” abarca radicales aralquilo que contienen oxi unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. En un aspecto, los radicales aralcoxilo son radicales “aralcoxilo inferiores” que tienen radicales fenilo opcionalmente sustituidos unidos a un radical alcoxilo inferior tal como se describió anteriormente.

El término “heteroariloxilo” abarca radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos, tal como se definió anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno.

El término “heteroarilalcoxilo” abarca radicales heteroarilalquilo que contienen oxi unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. En un aspecto, los radicales heteroarilalcoxilo son radicales “heteroarilalcoxilo inferiores” que tienen radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos unidos a un radical alcoxilo inferior tal como se describió anteriormente.

El término “cicloalquilo” incluye grupos carbocíclicos saturados. Algunos grupos cicloalquilo incluyen anillos C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Otros compuestos incluyen ciclopentilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

El término “cicloalquilalquilo” abarca radicales alquilo sustituidos con cicloalquilo. Algunos radicales cicloalquilalquilo son radicales “cicloalquilalquilo inferiores” que tienen radicales cicloalquilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen “cicloalquilalquilo de 5-6 miembros” unido a partes de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclohexilmetilo. El cicloalquilo en dichos radicales puede estar adicionalmente sustituido con halógeno, alquilo, alcoxilo e hidroxilo.

El término “cicloalquenilo” incluye grupos carbocíclicos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono incluyendo compuestos de “cicloalquildienilo”. Algunos grupos cicloalquenilo incluyen anillos C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Otros compuestos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo y cicloheptadienilo.

La expresión “que comprende” quiere decir que tiene extremos abiertos, incluyendo el componente indicado pero sin excluir otros elementos.

El/los término(s) “fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII” o bien solo(s) o bien en combinación incluye(n) cualquier subfórmula.

Los compuestos de la invención están dotados de actividad inhibidora de c-Met.

La presente invención también comprende el uso de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o bien de manera aguda o bien de manera crónica de un estado patológico mediado por angiogénesis, incluyendo los anteriormente descritos. Los compuestos de la presente invención son útiles en la fabricación de un medicamento anticancerígeno. Los compuestos de la presente invención también son útiles en la fabricación de un medicamento para atenuar o prevenir trastornos a través de la inhibición de c-Met.

La presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en asociación con al menos un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también comprende un compuesto para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con angiogénesis en un sujeto que tiene o es susceptible a tal trastorno.

## Combinaciones

Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o secuencialmente a diferentes tiempos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

La frase “terapia conjunta” (o “terapia de combinación”), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, pretende abarcar la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y pretende también abarcar la administración conjunta de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fija de estos agentes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.

Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede ser conjuntamente con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de neoplasia, tal como con terapia de radiación o con agentes citostáticos o citotóxicos.

Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también secuencialmente con agentes citotóxicos o anticancerígenos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse o bien antes de, de manera simultánea con o bien después de la administración del agente citotóxico o anticancerígeno conocido.

Actualmente, el tratamiento convencional de tumores primarios consiste en extirpación quirúrgica seguido por o bien radiación o bien quimioterapia administrada i.v. El régimen quimioterápico típico consiste en o bien agentes alquilantes de ADN, agentes intercalantes de ADN, inhibidores de CDK o bien venenos de microtúbulos. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de la dosis máxima tolerada y por tanto las toxicidades limitantes de la dosis incluyen normalmente náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de cabello, neutropenia y similares.

Hay grandes números de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que podrían seleccionarse para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia farmacológica de combinación. Tales agentes antineoplásicos se encuentran en varias categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes variados.

Una primera familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos de tipo antimetabolitos/inhibidores de timidilato sintasa. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos antimetabolitos adecuados de pero sin limitarse al grupo que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, ciclopentil-citosina, estearato-fosfato de citarabina, conjugados de citarabina, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridina, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropilpirrolizina, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, metobenzaprim, metotrexato, Wellcome MZPES, norespermidina, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatina, piritrexim, plicamicina, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, tioguanina, tiazofurina, Erbamont TIF, trimetrexato, inhibidores de tirosina cinasa, Taiho UFT y uricitina.

Una segunda familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados de pero sin limitarse al grupo que consiste en Shionogi 254-S, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucilo, budotitano, Wakunaga CA-102, carboplatino, carmustina, Chinoin-139, Chinoin-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, ciplatato, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(My)2, difenilespiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina Erba, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustina, Erbamont FCE-24517, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, ünimed G-6-M, Chinoin GYKI-17230, hepsulfam, ifosfamida, iproplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatino, Upjohn PCNU, prednimustina, Proter PTT-119, ranimustina, semustina, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, espiromustina, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados de pero sin limitarse al grupo que consiste en Taiho 4181-A, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, Erbamont ADR-456, derivado de aeroplisinina, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, bisucaberina, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, sulfato de bleomicina, briostatina-1, Taiho C-1027, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicina B, Shionogi DOB-41, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicina-A1b, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecina, Fujisawa FR-900482, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, kazusamicina, ke-sarirodinas, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, SmithKline M-TAG, neoactina, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindanicina A, Tobishi RA-1, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanicina, siwenmicina, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicina-A, esparsomicina, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, estefimicina B, Taiho 4181-2, talisomicina, Takeda TAN-868A, terpentecina, trazina, tricrozarina A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 y zorubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en una familia variada de agentes antineoplásicos, incluyendo agentes que interaccionan con la tubulina, inhibidores de la topoisomerasa II, inhibidores de la topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados de pero sin limitarse al grupo que consiste en  $\alpha$ -caroteno,  $\alpha$ -difluorometil-arginina, acitretina, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonina, amonafida, anfetinilo, amsacrina, Angiostat, ankinomicina, antineoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, Henkel APD, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, baccharina, batracilina, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantreno, Bristol-Myers BMY-40481, Vestar boron-10, bromofosfamida, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, caracemida, clorhidrato de carmetizol, Ajinomoto CDAF, clorsulfaquinoxalona, Chemes CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clafenur, claviridenona, ICN compuesto 1259, ICN compuesto 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, Merz D-609, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemnina-B, dihematoporfirina éter, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, Toyo Pharmer DM-341, Toyo Pharmer DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, Tsumura EPMTc, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, Fujisawa FR-57704, nitrato de galio, genkwadafnina, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolan NMF-5N, hexadecilfosfocolina, Green Cross HO-221, homoharringtonina, hidroxiaurea, BTG ICRF-187, ilmofofina, isoglutamina, isotretinoína, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuka K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, leucoregulina, lonidamina, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, maricina, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarona, derivados de merocianina, metilnilinoacridina, Molecular Genetics MGI-136, minactivina, mitonafida, mitotiquidona, mopidamol, motretinida, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(retinilo) aminoácidos, Nissin Flour Milling N-021, deshidroalanilas N-acetiladas, nafazatom, Taisho NCU-190, derivado de nocodazol, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, ocreotida, Ono ONO-112, oquizanocina, Akzo Org-10172, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT péptido D, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipeico, Efamol porfirina, probimano, procarbazona, proglumida, Invitron proteasa nexina I, Tobishi RA-700, razoxano, Sapporo Breweries RBS, restrictina-P, reteliptina, ácido retinoico, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, estripolidinona, estipoldiona, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, superóxido dismutasa, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, tenipósido, taliblastina, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, topotecán, topostina, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukrain, Eastman Kodak USB-006, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanóolidos y Yamanouchi YM-534.

Alternativamente, los presentes compuestos pueden usarse también en terapias conjuntas con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, aneastim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladrubina, clotrimazol, octofosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina diftotox, desloreline, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenaco, HIT interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de gallo, gemcitabina, gemtuzumab, zogamicina, combinación de gimeracil/oteracilo/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfa-fetoproteína fetal humana, ácido ibandrónico, idarubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleucina-1 beta, iobenguanol, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstina, sulfato de lentinan, letrozol, interferón alfa leucocitario, leuporeline, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario desapareado, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafareline, naloxona + pentazocina, nartogastim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteínas estimuladoras de la eritropoyesis novedosas, NSC 631570 ocreotida, oprelvekina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanilo, pirarubicina, anticuerpo policlonal anti-tumores de conejo, polietilenglicol-interferón alfa-2a, porfimer sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicase, etidronato de renio Re 186, R11 retinamida, rituximab, romurtida, leixidronam samario (153 Sm), sargramostim, sizofirano, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfin, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, tilmalfasina, tiotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptoreline, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina estimalamer, o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aetema), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoxglutetimida, diazicuona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastina SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno gastrina 17, terapia génica con HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, dihidroclorhidrato de histamina, ibritumomab tixetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxlifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, AcM frente a CA 125 (Biomira), AcM frente a cáncer (Japan Pharmaceutical Development), AcM frente a HER-2 y Fe (Medarex), AcM 105AD7 idiopático (CRC Technology), AcM frente a CEA idiopático (Trilex), AcM LYM-1-yodo 131 (Techniclone), AcM frente a mucina epitelial polimórfica-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, motexafin gado-

## ES 2 376 404 T3

linio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiopurpurina de etilo de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna contra el melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna de oncolisado de melanoma (New York Medical College), vacuna de lisados de células de melanoma virales (Royal Newcastle Hospital) o valsopodar.

Alternativamente, los presentes compuestos pueden usarse también en terapias conjuntas con inhibidores de VEGFR incluyendo:

N-(4-clorofenil)-4-(4-piridinilmetil)-1-ftalazinamina;

4-[4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi]-N-metil-2-piridincarboxamida;

N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;

3-[(4-bromo-2,6-difluorofenil)metoxi]-5-[[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]carbonil]amino]-4-isotiazolcarboxamida;

N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(1-metil-4-piperidinil)metoxi]-4-quinazolinamina;

éster 3-[5,6,7,13-tetrahidro-9-[(1-metiletoxi)metil]-5-oxo-12H-indeno[2,1-a]pirrolo[3,4-c]carbazol-12-il]propílico de N,N-dimetil-glicina;

N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidincarboxamida;

N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-[5-[[[2-(metilsulfonil)etil]amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina;

4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinazolinamina;

N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina;

N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((3-(1,3-oxazol-5-il)fenil)amino)-3-piridincarboxamida;

2-(((4-fluorofenil)metil)amino)-N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;

N-[3-(azetidín-3-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-2-(4-fluoro-bencilamino)-nicotinamida;

6-fluoro-N-(4-(1-metiletil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;

N-(3-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol-5-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinacarboxamida;

2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;

N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

N-(4-(pentafluoroetil)-3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

N-(3-((3-azetidínilmetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

N-(3-(4-piperidiniloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((2-(3-piridinil)etil)amino)-3-piridincarboxamida;

N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;



## ES 2 376 404 T3

N-[1-(2-dimetilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;  
 2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;  
 5 N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;  
 N-(4,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;  
 N-[4-(terc-butil)-3-(3-piperidilpropil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida;  
 10 N-[5-(terc-butil)isoxazol-3-il][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida; y  
 N-[4-(terc-butil)fenil]-[2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida.

15 En terapia de combinación pueden usarse otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patente: documentos US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 20 99/61422, US 5.990.141, WO 00/12089 y WO 00/02871.

En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente anti-angiogénico. Los agentes incluyen, pero no se limitan a, composiciones químicas preparadas de manera sintética *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígeno, radionúclidos, y combinaciones y 25 conjugados de los mismos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptor o enzima), y promover de ese modo la muerte celular y detener el crecimiento celular.

Los agentes anti-tumorales a modo de ejemplo incluyen HERCEPTIN<sup>TM</sup> (trastuzumab), que puede usarse para 30 tratar el cáncer de mama y otras formas de cáncer, y RITUXAN<sup>TM</sup> (rituximab), ZEVALIN<sup>TM</sup> (ibritumomab tiuxetán), y LYMPHOCIDE<sup>TM</sup> (epratuzumab), que pueden usarse para tratar linfoma no Hodgkin y otras formas de cáncer, GLEEVEC<sup>TM</sup> que puede usarse para tratar leucemia mieloide crónica y tumores del estroma gastrointestinal, y BEXXAR<sup>TM</sup> (yodo 131 tositumomab) que puede usarse para el tratamiento de linfoma no Hodgkin.

Los agentes anti-angiogénicos a modo de ejemplo incluyen ERBITUX<sup>TM</sup> (IMC-C225), agentes inhibidores de 35 KDR (receptor de dominio de cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al receptor de dominio de cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a VEGF, receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligando de los mismos) tal como AVASTIN<sup>TM</sup> o VEGF-TRAP<sup>TM</sup>, y agentes anti-receptor de VEGF (por ejemplo, anticuerpos o 40 regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo), agentes inhibidores de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo) tal como ABX-EGF (panitumumab), IRESSA<sup>TM</sup> (gefitinib), TARCEVA<sup>TM</sup> (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno específicamente que se unen a los mismos o sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes 45 inhibidores de cinasa anti-Tie2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir también uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígeno, o receptores solubles) que se unen específicamente y que inhiben la actividad de factores de crecimiento, tales como antagonistas de factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión), y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a su 50 receptor "c-met".

Otros agentes anti-angiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti *et al.*, publicación estadounidense n.º 2003/0162712; patente estadounidense n.º 6.413.932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, anticuerpos que se unen específicamente o regiones de unión a antígeno o antagonistas de receptores de TWEAK solubles; véase, Wiley, patente estadounidense n.º 6.727.225), dominio de destintegrina ADAM para antagonizar la unión de 55 la integrina a sus ligandos (Fanslow *et al.*, publicación estadounidense n.º 2002/0042368), anticuerpos anti-efrina y/o anticuerpos anti-receptor de eph que se unen específicamente o regiones de unión a antígeno (patentes estadounidenses n.ºs 5.981.245; 5.728.813; 5.969.110; 6.596.852; 6.232.447; 6.057.124 y los miembros de la familia de patente de las mismas), y antagonistas de anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos que se unen específicamente o regiones de unión a antígeno) así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ligandos de PDGF-BB, y agentes inhibidores de cinasa de PDGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen 60 específicamente al mismo).

Agentes anti-angiogénicos/anti-tumorales adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE.UU.); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, documento EPO 770622); pegaptanib octasodio, (Gilead Sciences, EE.UU.); Alfastatin, (BioActa, RU); M-PGA, (Celgene, EE.UU., documento US 5712291); ilomastat, (Arriva, EE.UU., documento US 5892112); emaxanib, (Pfizer, EE.UU., documento US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acetato de Anecortave, (Alcon, EE.UU.); AcM alfa-D148, (Amgen, EE.UU.); CEP-7055, (Cephalon, EE.UU.); AcM anti-Vn, (Crucell, Países Bajos) DAC:antiangiogénico, (ConjuChem, Canadá);

angiocidina, (InKine Pharmaceutical, EE.UU.); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, EE.UU.); CGP-79787, (Novartis, Suiza, documento EP 970070); tecnología ARGENT, (Ariad, EE.UU.); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, EE.UU.); fragmento E de fibrinógeno, (BioActa, RU); inhibidor de la angiogénesis, (Trigen, RU); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, EE.UU.); SC-236, (Pfizer, EE.UU.); ABT-567, (Abbott, EE.UU.); metastatina, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor de la angiogénesis, (Tripep, Suecia); maspina, (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, EE.UU.); ER-68203-00, (IVAX, EE.UU.); benefina, (Lañe Labs, EE.UU.); Tz-93, (Tsumura, Japón); TAN-1120, (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor plaquetario 4, (RepliGen, EE.UU., documento EP 407122); antagonista de factor de crecimiento endotelial vascular, (Boreau, Dinamarca); terapia contra el cáncer, (Universidad de Carolina del Sur, EE.UU.); bevacizumab (pINN), (Genentech, EE.UU.); inhibidores de la angiogénesis, (SUGEN, EE.UU.); XL 784, (Exelixis, EE.UU.); XL 647, (Exelixis, EE.UU.); AcM, integrina alfa5beta3, segunda generación, (Applied Molecular Evolution, EE.UU. y MedImmune, EE.UU.); terapia génica, retinopatía, (Oxford BioMedica, RU); clorhidrato de enzastaurina (USAN), (Lilly, EE.UU.); CEP 7055, (Cephalon, EE.UU. y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1, (Instituto Genovés de Investigación del Cáncer, Italia); Inhibidor de la angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF, (Regeneron, EE.UU.); agente antiangiogénico derivado de BPI y rBPI 21, (XOMA, EE.UU.); PI 88, (Progen, Australia); cilengtida (pINN), (Merck KGaA, Germán; Munich Technical University, Alemania, Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); cetuximab (INN), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japón); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE.UU.); endostatina, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); ATN 161, (Attenuon, EE.UU.); ANGIOSTATIN, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); 2-metoxiestradiol, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); ZD 6474, (AstraZeneca, RU); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, RU); PPI 2458, (Praecis, EE.UU.); AZD 9935, (AstraZeneca, RU); AZD 2171, (AstraZeneca, RU); vatalanib (pINN), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la ruta del factor tisular, (EntreMed, EE.UU.); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, EE.UU.); xanthorhizol, (Yonsei University, Corea del Sur); vacuna, a base de genes, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); SPV5.2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (Universidad de California en San Diego, EE.UU.); PX 478, (ProlX, EE.UU.); METASTATINA, (EntreMed, EE.UU.); troponina I, (Universidad de Harvard, EE.UU.); SU 6668, (SUGEN, EE.UU.); OXI 4503, (OXIGENE, EE.UU.); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE.UU.); motuporamina C, (Universidad de la Columbia Británica, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, RU); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, RU); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Universidad de Harvard, EE.UU.); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor del activador del plasminógeno urocinasa, (Dendreon, EE.UU.); oglufanida (pINN), (Melmotte, EE.UU.); inhibidores del HIF-1 alfa, (Xenova, RU); CEP 5214, (Cephalon, EE.UU.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); angiocidina, (InKine, EE.UU.); A6, (Angstrom, EE.UU.); KR 31372, (Instituto Coreano de Investigación de Tecnología Química, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, RU); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE.UU.); CP 564959, (OSI, EE.UU.); CP 547632, (Pfizer, EE.UU.); 786034, (Glaxo SmithKline, RU); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); anginex, (Universidad de Maastricht, Países Bajos, y Universidad de Minnesota, EE.UU.); ABT 510, (Abbott, EE.UU.); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, EE.UU.); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, (Instituto Nacional del Envejecimiento, EE.UU.); SU 11248, (Pfizer, EE.UU. y SUGEN EE.UU.); ABT 518, (Abbott, EE.UU.); YH 16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG\*\*\*, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU. y EntreMed, EE.UU.); AcM, KDR, (ImClone Systems, EE.UU.); AcM, alfa5 betal, (Protein Design, EE.UU.); inhibidor de cinasa KDR, (Celltech Group, RU, y Johnson & Johnson, EE.UU.); GFB 116, (Universidad del Sur de Florida, EE.UU. y Universidad de Yale, EE.UU.); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4, (Universidad Estatal de Arizona, EE.UU.); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Universidad de Harvard, EE.UU., Takeda, Japón, y TAP, EE.UU.); AG 13925, (Agouron, EE.UU.); tetratiomolibdato, (Universidad de Michigan, EE.UU.); GCS 100, (Universidad Estatal de Wayne, EE.UU.); CV 247, (Ivy Medical, RU); CKD 732, (Chong Kun Dang, Corea del Sur); AcM, factor de crecimiento endotelial vascular, (Xenova, RU); irsogladina (INN), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis, Francia); WX 360, (Wilex, Alemania); escualamina (pINN), (Genaera, EE.UU.); RPI 4610, (Sirma, EE.UU.); terapia contra el cáncer, (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur); Honokiol, (Universidad de Emory, EE.UU.); ZK CDK, (Schering AG, Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561, (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA, EE.UU.); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF, (Pharmacopeia, EE.UU.); antagonistas de VE-caderina-2, (ImClone Systems, EE.UU.); vasostatina, (Institutos Nacionales de Salud, EE.UU.); vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, EE.UU.); TZ 93, (Tsumura, Japón); TumStatin, (Hospital Beth Israel, EE.UU.); FLT 1 soluble truncado (receptor de factor de crecimiento endotelial vascular 1), (Merck & Co, EE.UU.); ligandos de Tie-2, (Regeneron, EE.UU.); e inhibidor de trombospodina 1, (Allegheny Health, Education and Research Foundation, EE.UU.).

Alternativamente, los presentes compuestos pueden usarse también en terapias conjuntas con otros agentes anti-neoplásicos, tales como antagonistas de VEGF, otros inhibidores de cinasa incluyendo inhibidores de p38, inhibidores de KDR, inhibidores de EGF e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP), Inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, AINE, o inhibidores de  $\alpha, \beta_3$ .

La presente invención comprende procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI y VII. En la presente familia de compuestos se incluyen también las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales comúnmente usadas para formar sales de metal alcalino y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Pueden prepararse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de la presente invención a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y

fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, arilalifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, ejemplo de los cuales son ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canfosulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etansulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, tiociánico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico,  $\beta$ -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de la presente invención incluyen sales metálicas, tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas incluyendo aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etil-piperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil-morfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas estas sales pueden prepararse mediante medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiados con el compuesto de la presente invención. Cuando un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, un compuesto de la presente invención puede formar también sales internas.

### Procedimientos sintéticos generales

Lo siguiente es una explicación de las abreviaturas que pueden aparecer en la memoria descriptiva:

|                                    |                                                                              |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| HOAc                               | - ácido acético                                                              |
| MeCN, CH <sub>3</sub> CN           | - acetonitrilo                                                               |
| NH <sub>3</sub>                    | - amoníaco                                                                   |
| NH <sub>4</sub> Cl                 | - cloruro de amonio                                                          |
| Ar                                 | - argón                                                                      |
| HBTA                               | - hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio        |
| HATU                               | - hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio |
| PyBop                              | - hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio         |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | - bis(dibencilidenacetona)paladio                                            |
| BINAP                              | - 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo                                    |
| TEAC                               | - carbonato de bis(tetra-etilamonio)                                         |
| BBr <sub>3</sub>                   | - tribromuro de boro                                                         |
| BSA                                | - albúmina de suero bovino                                                   |
| Br <sub>2</sub>                    | - bromo                                                                      |
| BOC                                | - butiloxicarbonilo                                                          |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>    | - carbonato de cesio                                                         |
| CHCl <sub>3</sub>                  | - cloroformo                                                                 |
| CDCl <sub>3</sub>                  | - cloroformo deuterado                                                       |
| Cu                                 | - cobre                                                                      |
| CuI                                | - yoduro de cobre (I)                                                        |
| Et <sub>2</sub> O                  | - dietil éter                                                                |
| DBU                                | - 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno                                         |

## ES 2 376 404 T3

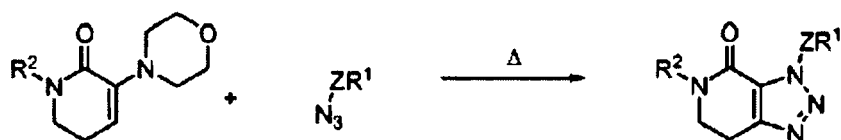
|    |                                       |                                                              |
|----|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|    | DIBAL                                 | - hidruro de diisobutilalumino                               |
|    | DIAD                                  | - azodicarboxilato de diisopropilo                           |
| 5  | DIEA                                  | - diisopropiletilamina                                       |
|    | DMF                                   | - dimetilformamida                                           |
|    | DMAP                                  | - 4-dimetilaminopiridina                                     |
| 10 | DMSO                                  | - dimetilsulfóxido                                           |
|    | EDC, EDCI                             | - clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida |
| 15 | dppa                                  | - difenilfosforilazida                                       |
|    | EtOAc                                 | - acetato de etilo                                           |
|    | FBS                                   | - suero bovino fetal                                         |
| 20 | g                                     | - gramo                                                      |
|    | h                                     | - hora                                                       |
| 25 | HBr                                   | - ácido bromhídrico                                          |
|    | HCl                                   | - ácido clorhídrico                                          |
|    | HOBt                                  | - hidrato de 1-hidroxibenzotriazol                           |
| 30 | H <sub>2</sub>                        | - hidrógeno                                                  |
|    | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>         | - peróxido de hidrógeno                                      |
| 35 | Fe                                    | - hierro                                                     |
|    | LiHMDS                                | - bis(trimetilsilil)-amida de litio                          |
|    | LDA                                   | - diisopropilamida de litio                                  |
| 40 | MCPBA                                 | - ácido meta-cloroperbenzoico                                |
|    | MgSO <sub>4</sub>                     | - sulfato de magnesio                                        |
| 45 | MeOH, CH <sub>3</sub> OH              | - metanol                                                    |
|    | Mel                                   | - yoduro de metilo                                           |
|    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DCM | - cloruro de metileno                                        |
| 50 | NMP                                   | - N-metilpirrolidinona                                       |
|    | ML, ml                                | - mililitro                                                  |
| 55 | N <sub>2</sub>                        | - nitrógeno                                                  |
|    | Pd/C                                  | - paladio sobre carbono                                      |
|    | Pd(OAc) <sub>2</sub>                  | - acetato de paladio                                         |
| 60 | Pd(OH) <sub>2</sub>                   | - hidróxido de paladio                                       |
|    | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>    | - tetrakis(trifenilfosfina) de paladio                       |
| 65 | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>               | - cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio        |
|    | PBS                                   | - solución salina tamponada con fosfato                      |

## ES 2 376 404 T3

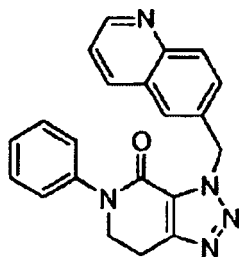
|    |                                 |                                                                       |
|----|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|    | POCl <sub>3</sub>               | - oxiclورو de fósforo                                                 |
|    | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | - carbonato de potasio                                                |
| 5  | KOH                             | - hidróxido de potasio                                                |
|    | TA                              | - temperatura ambiente                                                |
|    | NaHCO <sub>3</sub>              | - bicarbonato de sodio                                                |
| 10 | NaBH <sub>4</sub>               | - borohidruro de sodio                                                |
|    | NaBH <sub>3</sub> CN            | - cianoborohidruro de sodio                                           |
| 15 | NaOtBu                          | - terc-butóxido de sodio                                              |
|    | NaOH                            | - hidróxido de sodio                                                  |
|    | NaClO <sub>2</sub>              | - clorito de sodio                                                    |
| 20 | NaCl                            | - cloruro de sodio                                                    |
|    | NaHPO <sub>4</sub>              | - bifosfato de sodio                                                  |
| 25 | NaH                             | - hidruro de sodio                                                    |
|    | NaI                             | - yoduro de sodio                                                     |
|    | Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | - sulfato de sodio                                                    |
| 30 | TBTU                            | - tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio |
|    | THF                             | - tetrahidrofurano                                                    |
| 35 | Et <sub>3</sub> N, TEA          | - trietilamina                                                        |
|    | TFA                             | - ácido trifluoroacético                                              |
|    | P( <i>t</i> -bu) <sub>3</sub>   | - tri(terc-butil)fosfina                                              |
| 40 | H <sub>2</sub> O                | - agua.                                                               |

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse según los esquemas ilustrados en los siguientes ejemplos de trabajo, así como a través de los esquemas ilustrados en los métodos generales A a E expuestos a continuación, y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica.

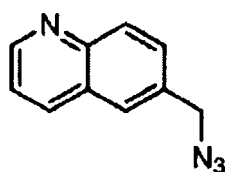
### Método general A



## Ejemplo 1



5-Fenil-3-(quinolin-6-ilmetil)-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

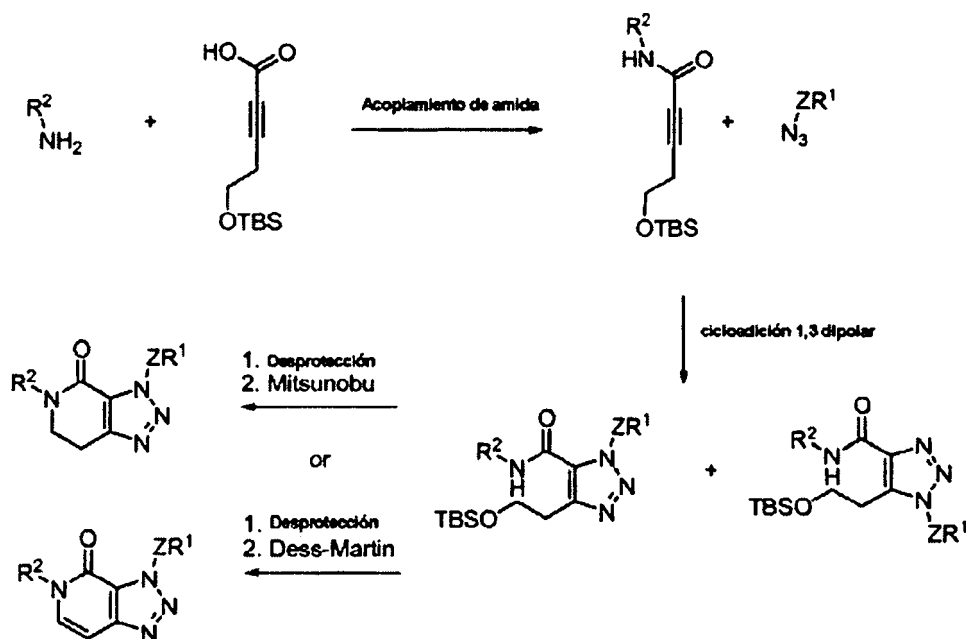


1.A 6-(Azidometil)quinolina

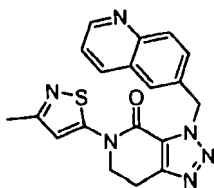
En un matraz de fondo redondo de 25 ml bajo  $N_2$  se disolvieron quinolin-6-ilmetanol (500 mg, 3141  $\mu$ moles) y 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (564  $\mu$ l, 3769  $\mu$ moles) en 7 ml de PhMe y se trataron con fosforazidato de difenilo (815  $\mu$ l, 3769  $\mu$ moles) entonces se agitaron a ta durante 10 h. Se purificó directamente la mezcla bruta mediante MPLC (ISCO) con hexanos:AcOEt de 100:0 a 0:100. EM  $m/z$  = 185,2  $[M+1]^+$ . Calculado para  $C_{10}H_8N_4$ : 184,2.

Se sometieron a microondas 3-morfolino-1-fenil-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (0,17 g, 0,64 mmoles) (preparada según D. J. P. Pinto *et al.*/Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 4141-4147) y el compuesto 1.A (0,074 g, 0,40 mmoles) a 130°C durante 1 h en PhMe (5 ml). Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida. Se evaporó la mezcla bruta en gel de sílice y se purificó mediante MPLC (ISCO) con DCM:MeOH de 100:0 a 90:10. EM  $m/z$  = 356,2  $[M+1]^+$ . Calculado para  $C_{21}H_{17}N_5O$ : 355,4.  $^1H$ -RMN (400 MHz, acetona)  $\delta$  ppm 8,89 (dd,  $J$  = 4,21, 1,76 Hz, 1 H), 8,31 (dd,  $J$  = 8,31, 1,37 Hz, 1 H), 8,02 (d,  $J$  = 8,70 Hz, 1 H), 7,96 (d,  $J$  = 1,56 Hz, 1 H), 7,81 (dd,  $J$  = 8,75, 2,01 Hz, 1 H), 7,50 (dd,  $J$  = 8,31, 4,21 Hz, 1 H), 7,39-7,44 (m, 4 H), 7,25-7,32 (m, 1 H), 6,10 (s, 2 H), 4,18 (t,  $J$  = 6,85 Hz, 2 H), 3,22 (t,  $J$  = 6,85 Hz, 2 H).

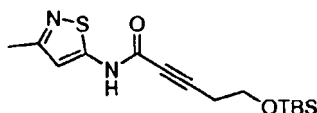
## Método general B



## Ejemplo 2

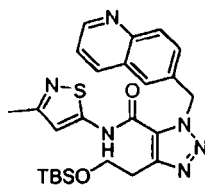


5-(3-Metilisotiazol-5-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona



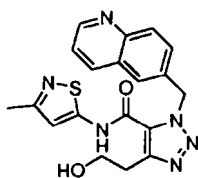
2.A 5-(terc-Butildimetilsililoxi)-N-(3-metilisotiazol-5-il)pent-2-inamida

En un matraz de fondo redondo de 50 ml bajo N<sub>2</sub> se disolvieron HATU (1623 mg, 4270  $\mu$ moles), clorhidrato de 3-metilisotiazol-5-amina (495 mg, 3284  $\mu$ moles), ácido 5-(terc-butildimetilsililoxi)pent-2-inoico (750 mg, 3284  $\mu$ moles) (preparado según John S. Carey/J. Org. Chem. 66 (2001) 2526-2529) y una base de Hünig (1721  $\mu$ l, 9853  $\mu$ moles) en 13 ml de DMF entonces se agitaron a ta durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y entonces se purificó directamente mediante MPLC (ISCO) con DCM:MeOH de 100:0 a 90:10. EM m/z = 325,2 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SSi: 324,1.



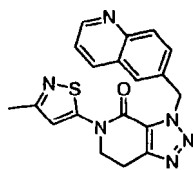
2.B 5-(2-(terc-Butildimetilsililoxi)etil)-N-(3-metilisotiazol-5-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

En un tubo de microondas sellado de 10 ml bajo N<sub>2</sub> se disolvió el compuesto 2.A (512 mg, 1578  $\mu$ moles) y 1.A (291 mg, 1578  $\mu$ moles) en 5 ml de PhMe y se calentó a 150°C con agitación en el microondas durante 3 h. Se purificó directamente la mezcla bruta (mezclas de isómeros 2:3) mediante MPLC (ISCO) con hexanos:AcOEt 30:70 (segunda fracción e isómero principal determinado mediante análisis por RMN). EM m/z = 509,2 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>SSi: 508,2.



2.C 5-(2-Hidroxietil)-N-(3-metilisotiazol-5-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

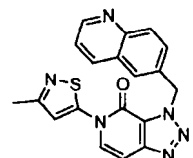
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se disolvió 2.B (369 mg, 725  $\mu$ moles) y HCl acuoso (6 N) (363  $\mu$ l, 2176  $\mu$ moles) en 5 ml de MeOH entonces se agitó a ta durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se evaluó el compuesto bruto a usarse sin purificación adicional en la siguiente etapa. EM m/z = 395,2 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S: 394,1.



5-(3-Metilisotiazol-5-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

En un matraz de fondo redondo de 10 ml bajo  $N_2$  se disolvieron trifenilfosfina (140 mg, 570  $\mu$ moles), 2.C (150 mg, 380  $\mu$ moles) seguido de DEAD (90  $\mu$ l, 570  $\mu$ moles) en 2 ml de THF y se agitaron a ta durante 2 h. Se hizo pasar la mezcla de reacción bruta a través de una columna SPE Isolute<sup>®</sup> acondicionada (SCX-2) y entonces se lavó 3x con MeOH. Luego, se liberó el compuesto final usando un amoniaco 2 M en MeOH y se concentró la disolución a presión reducida y se purificó directamente mediante MPLC (ISCO) con DCM:MeOH+ $NH_4OH$  de 100:0 a 90:10. EM  $m/z$  = 376,1  $[M+1]^+$ . Calculado para  $C_{19}H_{16}N_6OS$ : 377,2.  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,90 (dd,  $J$  = 4,21, 1,76 Hz, 1 H), 8,37 (ddd,  $J$  = 8,39, 1,59, 0,59 Hz, 1 H), 8,02 (d,  $J$  = 8,71 Hz, 1 H), 7,89 (d,  $J$  = 1,66 Hz, 1 H), 7,73 (dd,  $J$  = 8,75, 2,01 Hz, 1 H), 7,54 (dd,  $J$  = 8,31, 4,21 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,11 (s, 2 H), 4,42 (t,  $J$  = 7,04 Hz, 2 H), 3,30 (t,  $J$  = 7,04 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H).

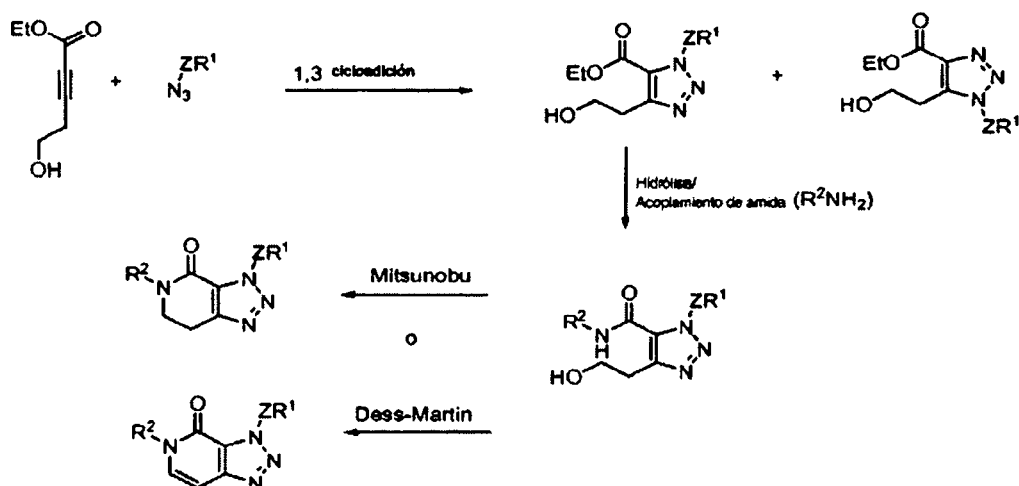
Ejemplo 3



5-(3-Metilisotiazol-5-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

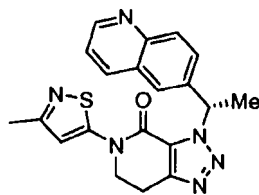
En un tubo sellado de 10 ml bajo  $N_2$  se disolvieron el compuesto 2.C (150 mg, 380  $\mu$ moles) y peryodinano de Dess-Martin (323 mg, 761  $\mu$ moles) en 3 ml de DCM y se agitaron a ta durante 1 h. Entonces se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 1 h. Se hizo pasar la mezcla de reacción a través de una columna SPE Isolute<sup>®</sup> acondicionada (SCX-2) y entonces se lavaron 3x con MeOH. Después de esto, se liberó el compuesto final usando un amoniaco 2 M en MeOH y entonces se concentró la disolución a presión reducida. Se purificó la mezcla bruta mediante MPLC (ISCO) con DCM:MeOH+ $NH_4OH$  de 100:0 a 90:10. EM  $m/z$  = 374,1  $[M+1]^+$ . Calculado para  $C_{19}H_{14}N_6OS$ : 375,1.  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,90 (dd,  $J$  = 4,16, 1,71 Hz, 1 H), 8,33-8,38 (m, 2 H), 8,02 (d,  $J$  = 8,70 Hz, 1 H), 7,92 (d,  $J$  = 1,86 Hz, 1 H), 7,76-7,80 (m, 2 H), 7,53 (dd,  $J$  = 8,27, 4,25 Hz, 1 H), 7,31 (d,  $J$  = 7,73 Hz, 1 H), 6,31 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Método general C

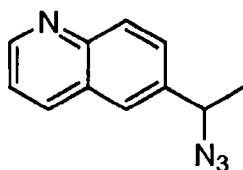




## Ejemplo 4

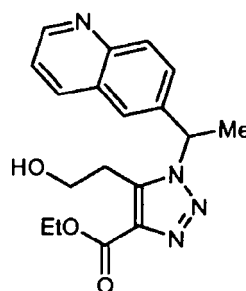
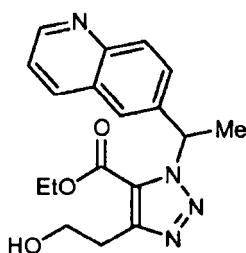


(S)-5-(3-Metilisotiazol-5-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(SH)-ona



## 4.A (R/S)-6-(1-Azidoetil)quinolina

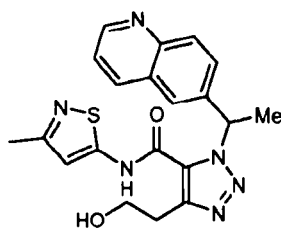
En un matraz de fondo redondo de 50 ml bajo  $N_2$  se disolvieron fosforazidato de difenilo (2,44 ml, 11,3 mmoles), DBU (1,69 ml, 11,3 mmoles) y 1-(quinolin-6-il)etanol (1,65 g, 9,53 mmoles) (preparado según B. P. Lugovkin, Zhurnal Obshchel Khimil 25 (1955) 392-397) en 20 ml de PhMe y se agitaron a ta durante 10 h. Se purificó directamente la mezcla bruta mediante MPLC (ISCO) con hexanos:AcOEt de 100:0 a 0:100. EM m/z = 199,2  $[M+1]^+$ . Calculado para  $C_{11}H_{10}N_4$ :198,1.



## 4.B (R/S)-5-(2-Hidroxiethyl)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

## 4.C (R/S)-5-(2-Hidroxiethyl)-1-(1-(quinolin-6-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

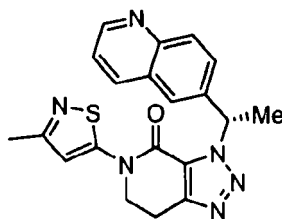
En un tubo sellado de microondas de 20 ml bajo  $N_2$  se disolvieron 5-hidroxipent-2-inoato de etilo (1947 mg, 13697  $\mu$ moles) (preparado según Ryan R. Burton y William Tarn/Org. Lett. 9 (2007) 3287-3290) y 4.A (1,81 g, 9131  $\mu$ moles) en 10 ml de diclorobenceno y se calentaron con agitación a 180°C en un microondas durante 20 minutos. Se purificó la mezcla bruta mediante MPLC (ISCO) con MeCN al 100% proporcionando en la primera fracción 4.B y en la segunda fracción 4.C (regioisómero determinado mediante análisis por RMN). EM m/z = 341,2  $[M+1]^+$ . Calculado para  $C_{18}H_{20}N_4O_3$ :340,2.



## ES 2 376 404 T3

### 4.D (R/S)-5-(2-Hidroxietil)-N-(3-metilisotiazol-5-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

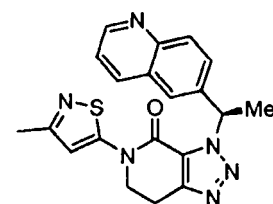
En un tubo sellado de 25 ml bajo N<sub>2</sub> se disolvió terc-butoxido de potasio (402 mg, 3584  $\mu$ moles) en 4 ml de MeOH y se agitó a ta. Tras 5 minutos, se añadió clorhidrato de 3-metilisotiazol-5-amina (284 mg, 1886  $\mu$ moles) seguido después de 5 minutos de 4.B (321 mg, 943  $\mu$ moles) y entonces se calentó a 60°C durante 1 h. Se evaporó la mezcla bruta en gel de sílice y se purificó mediante MPLC (ISCO) con DCM:MeOH de 100:0 a 90:10. EM m/z = 409,2 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S: 408,1.



### (S)-5-(3-Metilisotiazol-5-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Preparado según la preparación del compuesto 2 de ejemplo. Separación quiral mediante CFS preparativa (Chiralpak<sup>®</sup> AD (4,6 x 100 mm 5  $\mu$ ), IPA al 30% DEA al 0,2%, 5 ml/min.; t<sub>r</sub> 2,43 min.). EM m/z = 390,1 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>OS: 391,2. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,89 (dd, J = 4,11, 1,76 Hz, 1 H), 8,39 (ddd, J = 8,51, 1,66, 0,59 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 8,85, 2,10 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 8,36, 4,25 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,70 (q, J = 7,08 Hz, 1 H), 4,38 (t, J = 7,09 Hz, 2 H), 3,28 (t, J = 7,14 Hz, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,07 (d, J = 7,04 Hz, 3 H). Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para el compuesto relacionado en el mismo programa, se ha asignado que la estereoquímica absoluta es el enantiómero S.

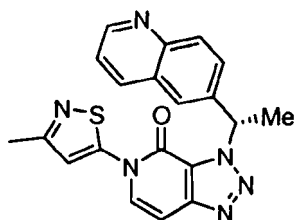
### Ejemplo 5



### (R)-5-(3-Metilisotiazol-5-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Preparado según la preparación del compuesto 2 de ejemplo. Separación quiral mediante CFS preparativa (Chiralpak<sup>®</sup> AD (4,6 x 100 mm 5  $\mu$ ), IPA al 30% DEA al 0,2%, 5 ml/min.; t<sub>r</sub> 1,58 min.). Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para el compuesto relacionado en el mismo programa, se ha asignado que la estereoquímica absoluta es el enantiómero R.

### Ejemplo 6



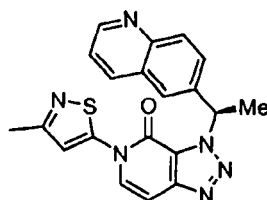
### (S)-5-(3-Metilisotiazol-5-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Preparada según la preparación del compuesto 3 de ejemplo. La separación quiral mediante CFS preparativa (Chiralpak<sup>®</sup> AD (4,6 x 100 mm 5  $\mu$ ), MeOH al 45% DEA al 0,2%, 5 ml/min.; t<sub>r</sub> 2,02 min.). EM m/z = 388,1 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>OS: 389,1. 1H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 8,92 (dd, J = 4,35, 1,71 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 1,86 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,80, 1,96 Hz, 1 H).

## ES 2 376 404 T3

H), 7,72 (d, J = 7,73 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 8,27, 4,45 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 7,73 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,99 (q, J = 7,17 Hz, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,29 (d, J = 7,14 Hz, 3 H). Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para el compuesto relacionado en el mismo programa, se ha asignado que la estereoquímica absoluta es el enantiómero S.

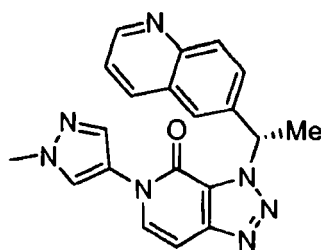
### Ejemplo 7



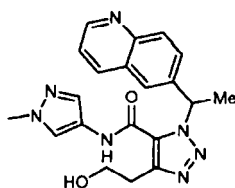
*(R)-5-(3-Metilisotiazol-5-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona*

Preparada según la preparación del compuesto 3 de ejemplo. Separación quiral mediante CFS preparativa (Chiralpak® AD (4,6 x 100 mm 5  $\mu$ ), MeOH al 45% DEA al 0,2%, 5 ml/min.;  $t_r$  1,60 min.). Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para el compuesto relacionado en el mismo programa, se ha asignado que la estereoquímica absoluta es el enantiómero R.

### Ejemplo 8

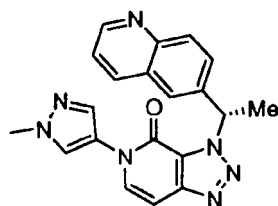


*(S)-5-1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona*



8.A *(R/S)-5-(2-Hidroxi-etil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-1,2,3-triazol-4-carboxamida*

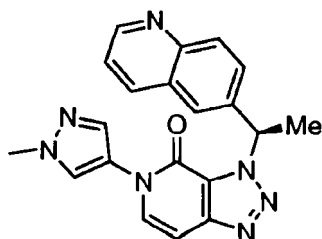
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se disolvieron NaOH (H<sub>2</sub>O 1 N) (1945  $\mu$ l, 1945  $\mu$ moles) y 4.B (331 mg, 972  $\mu$ moles) en 10 ml de p-dioxano y se agitaron a ta durante 1 h. Entonces se neutralizó la mezcla de reacción con HCl (H<sub>2</sub>O 6 N) (118  $\mu$ l, 3890  $\mu$ moles) y se concentró a presión reducida y se usó directamente en la siguiente etapa. En un matraz de fondo redondo de 10 ml bajo N<sub>2</sub> se disolvieron clorhidrato de 1-metil-1H-pirazol-4-amina (260 mg, 1945  $\mu$ moles), DIPEA (849  $\mu$ l, 4862  $\mu$ moles) y el ácido bruto en 2 ml de DMF y se agitaron a 0°C y se trataron con HATÚ (1109 mg, 2917  $\mu$ moles) y se calentaron hasta ta durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt entonces se lavó 5X con una pequeña porción de agua y se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó la mezcla bruta mediante MPLC (ISCO) con DCM:MeOH+NH<sub>4</sub>OH de 100:0 a 90:10.



(S)-5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Preparada según la preparación del compuesto 3 de ejemplo. Separación quiral mediante CFS preparativa (Chiracel® OJ (4,6 x 100 mm 5  $\mu$ ), MeOH al 20% DEA al 0,2%, 5 ml/min.;  $t_r$  1,40 min.). EM  $m/z$  = 371,2  $[M+1]^+$ . Calculado para  $C_{20}H_{17}N_7O$ : 372,0.  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,89 (dd,  $J$  = 4,16, 1,71 Hz, 1 H), 8,38 (ddd,  $J$  = 8,39, 1,44, 0,64 Hz, 1 H), 8,20 (d,  $J$  = 0,39 Hz, 1 H), 8,00 (d,  $J$  = 8,80 Hz, 1 H), 7,92 (d,  $J$  = 1,96 Hz, 1 H), 7,74-7,78 (m, 2 H), 7,64 (d,  $J$  = 7,43 Hz, 1 H), 7,52 (dd,  $J$  = 8,31, 4,21 Hz, 1 H), 7,01 (d,  $J$  = 7,53 Hz, 1 H), 6,87-6,94 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,15 (d,  $J$  = 7,14 Hz, 3 H). Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para el compuesto relacionado en el mismo programa, se ha asignado que la estereoquímica absoluta es el enantiómero S.

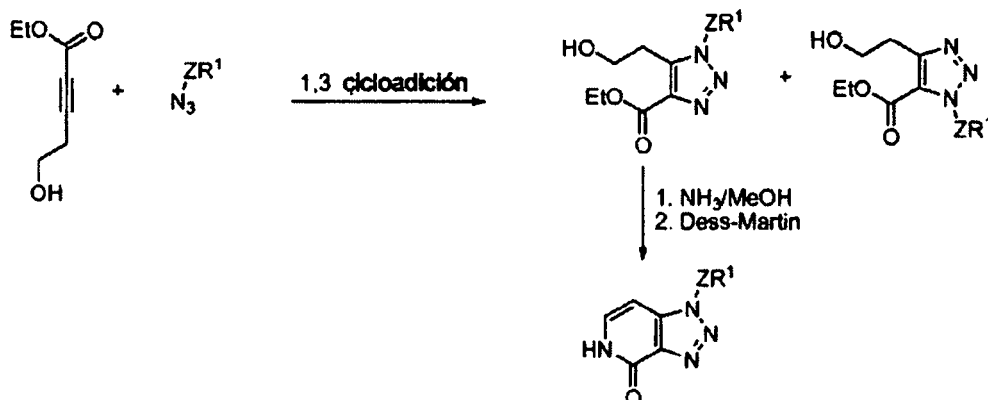
#### Ejemplo 9



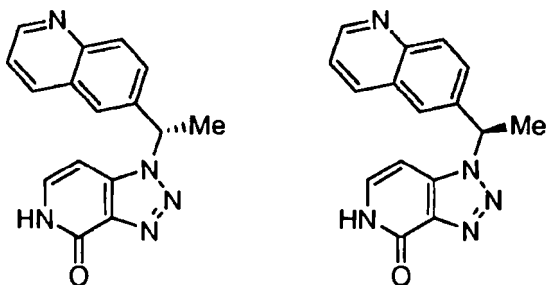
(R)-5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Preparada según la preparación del compuesto 3 de ejemplo. Separación quiral mediante CFS preparativa (Chiracel® OJ (4,6 x 100 mm 5  $\mu$ ), MeOH al 20% DEA al 0,2%, 5 ml/min.;  $t_r$  1,12 min.). Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para el compuesto relacionado en el mismo programa, se ha asignado que la estereoquímica absoluta es el enantiómero R.

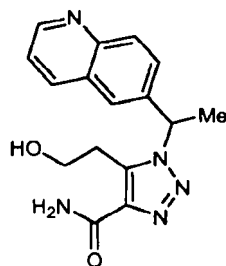
#### Método general D



## Ejemplo 10

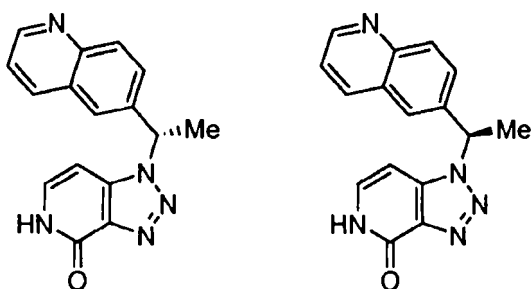


(R/S)-1-(1-(Quinolin-6-yl)etil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona



10.A (R/S)-5-(2-Hidroxietil)-1-(1-(quinolin-6-yl)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

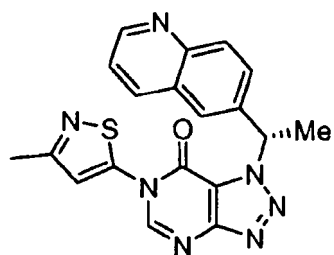
En un tubo sellado de microondas de 10 ml bajo  $N_2$  se disolvió 4.C de etilo (630 mg, 1851  $\mu$ moles) en  $NH_3$  (6 N en MeOH) (4,00 ml, 18,0 mmoles) entonces se agitó y se calentó a  $150^\circ C$  con un microondas durante 5 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se evaluó el producto bruto a usarse sin purificación adicional en la siguiente etapa.



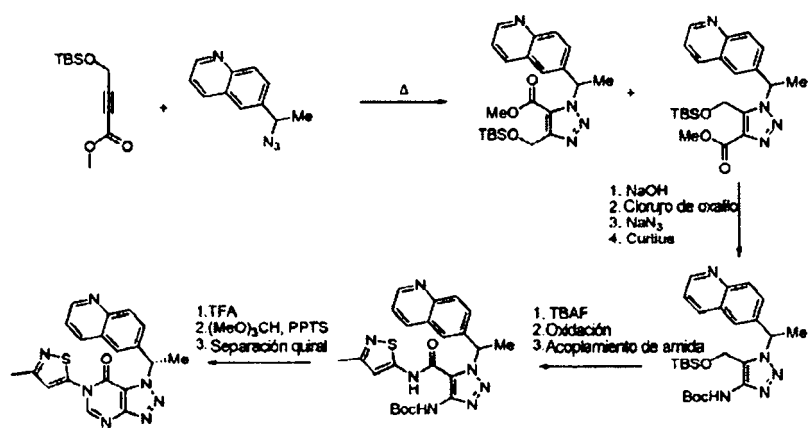
(R/S)-1-(1-(Quinolin-6-yl)etil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Preparada según la preparación del compuesto 3 del ejemplo. EM  $m/z = 291,1$   $[M+1]^+$ . Calculado para  $C_{16}H_{13}N_5O$ : 292,1.  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 11,49 (s a, 1 H), 8,90 (dd,  $J = 4,21, 1,76$  Hz, 1 H), 8,36-8,40 (m, 1 H), 8,01 (d,  $J = 8,80$  Hz, 1 H), 7,97 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1 H), 7,70 (dd,  $J = 8,80, 2,15$  Hz, 1 H), 7,55 (dd,  $J = 8,31, 4,21$  Hz, 1 H), 7,30 (dd,  $J = 7,14, 6,06$  Hz, 1 H), 6,60 (dd,  $J = 7,14, 0,98$  Hz, 1 H), 6,40 (q,  $J = 6,85$  Hz, 1 H), 2,12 (d,  $J = 6,94$  Hz, 3 H).

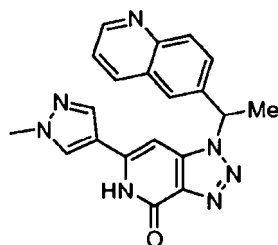
Ejemplo 11



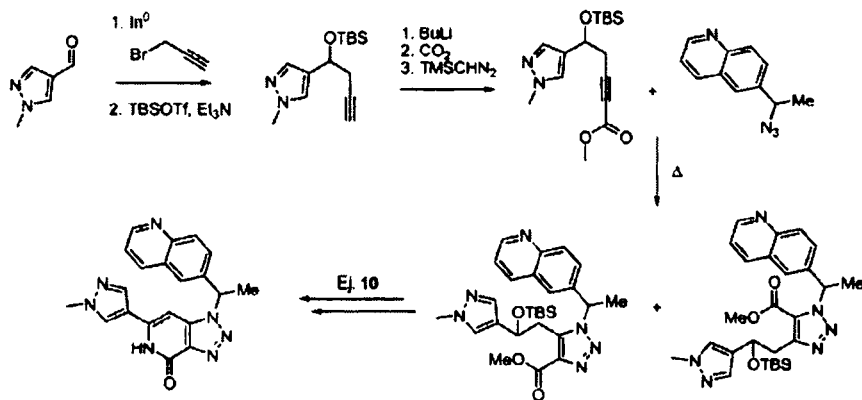
(S)-6-(3-Metilisotiazol-5-il)-1-(1-(quinolin-6-il)etil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona



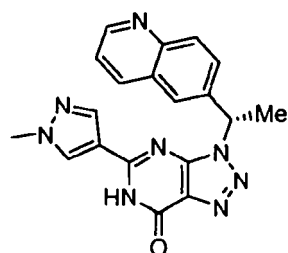
Ejemplo 12



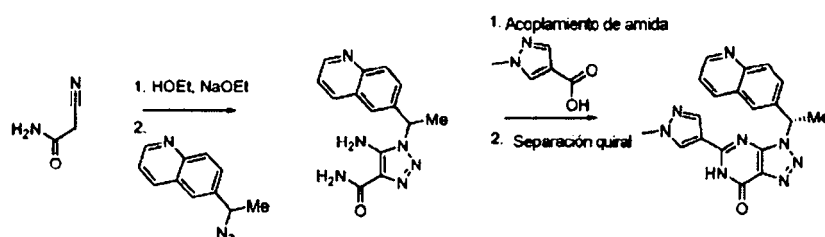
6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-(quinolin-6-il)etil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona



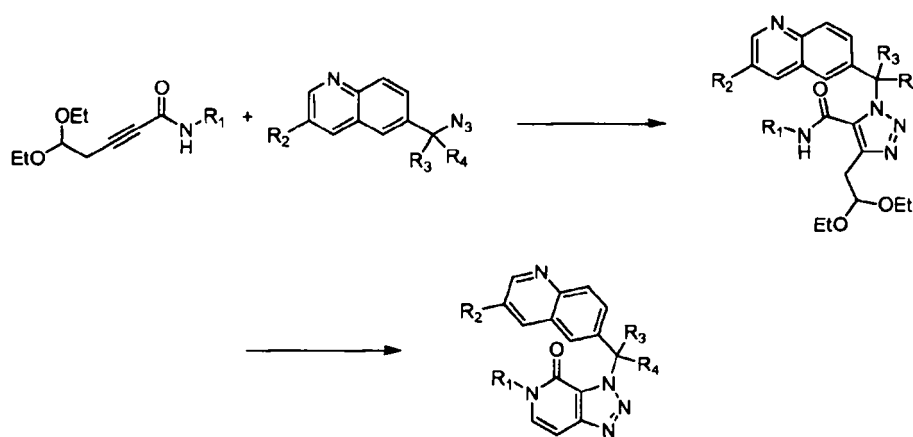
Ejemplo 13



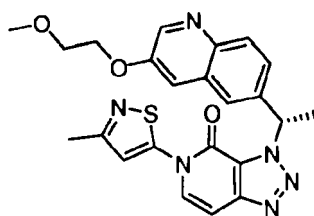
(S)-5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona



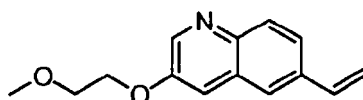
Método general E



Ejemplo 14

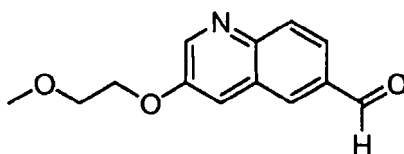


(S)-3-(1-(3-(2-Metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

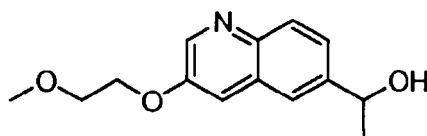


## ES 2 376 404 T3

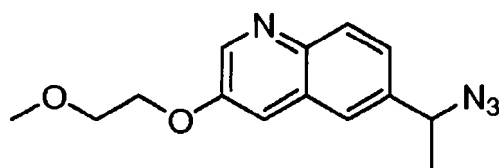
1) *3-(2-Metoxietoxi)-6-vinilquinolina*. En un matraz de fondo redondo de 1 l bajo N<sub>2</sub> se disolvieron aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,47 g, 6,70 mmoles), 6-bromo-3-(2-metoxietoxi)quinolina (63,0 g, 223 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (47,3 ml, 279 mmoles) y carbonato de cesio (146 g, 447 mmoles) en 450 ml de p-dioxano/agua (5:1). Se agitó la reacción y se calentó a 80°C durante 8 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, y se filtró el precipitado sólido y se desechó. Se diluyó el filtrado con agua y se extrajo (x3) con EtOAc, y entonces se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Tras concentrar 2/3 del disolvente, precipitó un sólido en la disolución, que se filtró y se desechó. Tras completarse la concentración, se usó la 3-(2-metoxietoxi)-6-vinilquinolina bruta sin purificación adicional.



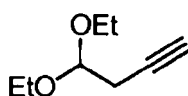
2) *3-(2-Metoxietoxi)quinolina-6-carbaldehído*. En un matraz de 50 ml, se disolvieron tetróxido de osmio (2,3 ml, 0,37 mmoles) y 3-(2-metoxietoxi)-6-vinilquinolina (1,70 g, 7,4 mmoles) en THF (15 ml) y agua (15 ml), y luego se añadió peryodato de sodio (3,2 g, 15 mmoles), y se agitó la reacción durante 1 h. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM (x3), y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío produciendo el 3-(2-metoxietoxi)quinolina-6-carbaldehído bruto.



3) *1-(3-(2-Metoxietoxi)quinolin-6-il)etanol*. Se disolvió 3-(2-metoxietoxi)quinolina-6-carbaldehído (1,7 g, 7,4 mmoles) en THF (29 ml, 7,4 mmoles) y se enfrió hasta -78°C. A la disolución se le añadió bromuro de metilmagnesio (7,4 ml, 22 mmoles), y se dejó calentar la reacción hasta TA. Tras 1 h, se extinguió la reacción con cloruro de amonio ac. sat. Se extrajo el material con DCM (x3) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Entonces se purificó el material bruto a través de MPLC (eluyendo con el 0-100% de DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 90:10:1 en DCM). Se obtuvo 1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etanol.



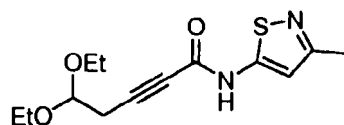
4) *6-(1-Azidoetil)-3-(2-metoxietoxi)quinolina*. A 1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etanol (22,9 g, 93 mmoles) en tolueno seco (185 ml, 93 mmoles) se le añadieron DBU (17 ml, 111 mmoles) y tamices moleculares de 4 Å en polvo (23 g). Se agitó la mezcla a TA durante 15 minutos, momento en el que se añadió gota a gota DPPA (24 ml, 111 mmoles) (a lo largo de 10 minutos) con agitación en un baño con hielo-agua, y entonces se agitó la mezcla a TA durante 6 h. Se diluyó la mezcla heterogénea con hexanos:EtOAc 50:50 (100 ml), y agua (100 ml), y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró a vacío. Se llevó el material bruto a EtOAc y se lavó con HCl 2,0 N. Se desechó la fase orgánica y entonces se basificó la fase acuosa con NaOH 2,0 N, y se extrajo de nuevo con EtOAc (x3). Se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró a vacío produciendo 6-(1-azidoetil)-3-(2-metoxietoxi)quinolina.



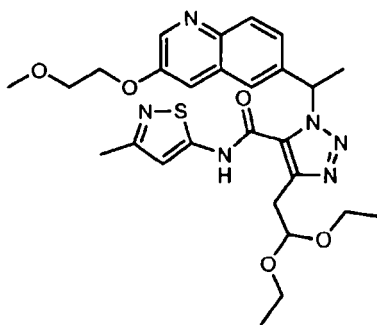


## ES 2 376 404 T3

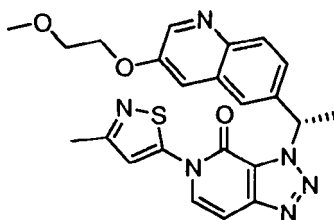
*4,4-Dietoxibut-1-ino.* A una suspensión de aluminio (20,87 g, 773 mmoles) y cloruro de mercurio (II) (1,187 g, 4,37 mmoles) en éter (40 ml) se le añadió trietoximetano (49,8 g, 336 mmoles) en éter (160 ml) a lo largo de 60 minutos (temperatura interna monitorizada y adición ralentizada para mantener por debajo de 41°C). Se agitó la mezcla a reflujo durante una hora, entonces se llevó a -78°C en un baño con nieve carbónica/acetona. Se añadió gota a gota 3-bromoprop-1-ino (75 g, 504 mmoles) en éter (17 ml) y se agitó la suspensión a -78°C durante tres horas adicionales. Se extinguió la reacción con agua (300 ml) seguido de NaOH 1 N (120 ml). Se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con dietil éter adicional. Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio y se concentraron produciendo 4,4-dietoxibut-1-ino.



*5,5-Dietoxi-N-(3-metilisotiazol-5-il)pent-2-inamida.* En un matraz de fondo redondo de 50 ml bajo nitrógeno se disolvió 4,4-dietoxibut-1-ino (10,14 g, 71,3 mmoles) en THF (102 ml), y se agitó a -78°C. Se añadió gota a gota butyllitio (30,0 ml, 74,9 mmoles), y tras 15 minutos, se burbujeó dióxido de carbono (157 g, 3566 mmoles) a través de la mezcla de reacción, a medida que se calentó hasta TA durante 1 h. Se desgasificó la reacción con argón durante 20 minutos para eliminar CO<sub>2</sub> en exceso, y entonces se enfrió hasta 0°C, y se neutralizó con clorhidrato de 3-metilisotiazol-5-amina (12,21 g, 107 mmoles). A la mezcla de reacción se le añadió HATU (35,2 g, 93 mmoles) seguido de base de Hunig (37,4 ml, 214 mmoles). Se dejó calentar la reacción lentamente hasta TA y se agitó durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con NaOH 1 N (500 ml), y entonces se extrajo con pequeñas cantidades de EtOAc (3x150 ml). Se extrajeron las fases orgánicas combinadas con NaOH 1 N (500 ml) y se desecharon las fases orgánicas. Se combinaron las fases acuosas básicas, se neutralizaron con HCl 2 N, y se extrajeron con éter. Se secaron las fases orgánicas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío produciendo material bruto contaminado con tetrametilurea y ácido acético. Se eliminó el ácido acético a través de dilución con acetato de etilo y lavado posterior con bicarbonato de sodio ac. sat. Tras lavar con bicarbonato de sodio, se secó el producto resultante con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío produciendo 5,5-dietoxi-N-(3-metilisotiazol-5-il)pent-2-inamida como un aceite rojo oscuro.

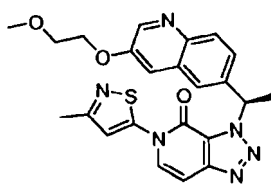


*5-(2,2-Dietoxietil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-N-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.* Se disolvió 5,5-dietoxi-N-(3-metilisotiazol-5-il)pent-2-inamida (0,700 g, 2,5 mmoles) en clorobenceno (2,5 ml, 2,5 mmoles), y a la disolución se le añadió 6-(1-azidoetil)-3-(2-metoxietoxi)quinolina (0,68 g, 2,5 mmoles). Se calentó la mezcla hasta 100°C durante la noche y entonces se aumentó hasta 110°C durante 5,5 h. Se concentró la reacción a vacío. Se purificó el compuesto a través de MPLC (eluyendo con EtOAc al 0-40% en hexanos) produciendo 5-(2,2-dietoxietil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-N-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



(S)-3-(1-(3-(2-Metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Se disolvió 5-(2,2-dietoxietil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-N-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (0,296 g, 0,53 mmoles) en dicloroetano (5 ml) y a la disolución se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,11 g, 0,59 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano entonces se lavó con bicarbonato de sodio ac. sat. y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se separaron los enantiómeros a través de CFS preparativa (ChiralPak® AD-H, 20 x 250 mm, IPA:CO<sub>2</sub>:DEA 40:60:0,2, 80 ml/min.; t<sub>r</sub> 1,38 min.) produciendo (S)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona como un sólido amarillo pálido. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero S. EM m/z = 463,2 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado 462,5 para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,15 (d, 3 H) 2,39-2,44 (m, 3 H) 3,30-3,32 (m, 3 H) 3,71 (dd, 2 H) 4,23 (dd, 2 H) 6,89 (q, 1 H) 7,33 (d, 1 H) 7,64 (dd, 1 H) 7,74-7,82 (m, 3 H) 7,94 (d, 1 H) 8,34 (d, 1 H) 8,61 (d, 1 H).

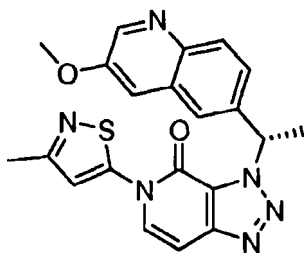
#### Ejemplo 15



(R)-3-(1-(3-(2-Metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título tal como (S)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. La separación quiral a través de CFS (ChiralPak® AD-H, 20 x 250 mm, IPA:CO<sub>2</sub>:DEA 40:60:0,2, 80 ml/min.; t<sub>r</sub> 2,26 min.) produciendo (R)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero R. EM m/z = 463,2 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado 462,5 para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S. 1H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,27 (d, J = 7,14 Hz, 3 H) 2,53 (s, 3 H) 3,48 (s, 3 H) 3,80-3,88 (m, 2 H) 4,23-4,31 (m, 2 H) 6,95 (q, J = 7,17 Hz, 1 H) 7,07-7,13 (m, 2 H) 7,47 (s a, 1 H) 7,69-7,79 (m, 2 H) 7,90 (d, J = 1,37 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 8,51 Hz, 1 H) 8,71 (d, J = 2,74 Hz, 1 H).

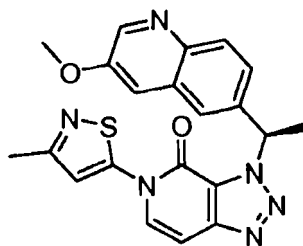
#### Ejemplo 16



(S)-3-(1-(3-Metoxiquinolin-6-il)etil)-5-3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título según el método general E. Se sintetizó la azida de manera similar a 6-(1-azidoetil)-3-(2-metoxietoxi)quinolina. Se separaron los enantiómeros a través de CFS preparativa (ChiralPak® AS-H, 20 x 250 mm, MeOH:CO<sub>2</sub> 30:70, 80 ml/min.; t<sub>r</sub> 0,84 min.) produciendo (S)-3-(1-(3-metoxiquinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero S. EM m/z = 419,2 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado 418,5 para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,16 (d, J = 7,14 Hz, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 6,89 (q, J = 7,04 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 7,73 Hz, 1 H) 7,63 (dd, J = 8,75, 2,10 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,80 (d, J = 1,96 Hz, 2 H) 7,95 (d, J = 8,71 Hz, 1 H) 8,32 (d, J = 7,92 Hz, 1 H) 8,61 (d, J = 2,93 Hz, 1 H).

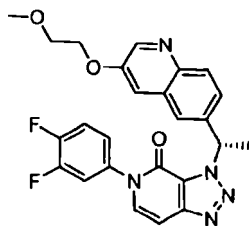
## Ejemplo 17



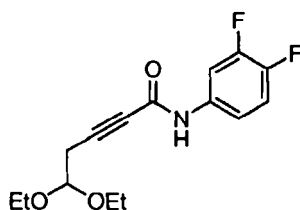
(R)-3-(1-(3-Metoxiquinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título tal como (S)-3-(1-(3-metoxiquinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. La separación quiral a través de CFS preparativa (ChiralPak® AS-H, 20 x 250 mm, MeOH:CO<sub>2</sub> 30:70, 80 ml/min.; t<sub>r</sub> 1,11 min.) produciendo (R)-3-(1-(3-metoxiquinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero R. EM m/z = 419,1 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado 418,5 para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,16 (d, 3 H) 2,43 (d, J = 1,47 Hz, 3 H) 3,90 (d, J = 1,47 Hz, 3 H) 6,90 (q, 1 H) 7,31 (dd, J = 7,73, 1,57 Hz, 1 H) 7,60-7,66 (m, 1 H) 7,75-7,81 (m, 3 H) 7,94 (d, 1 H) 8,32 (dd, J = 7,63, 1,37 Hz, 1 H) 8,60-8,63 (m, 1 H).

## Ejemplo 18

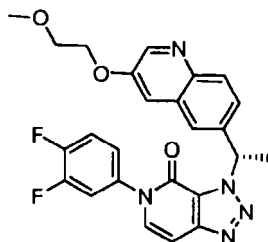


(S)-5-(3,4-Difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona



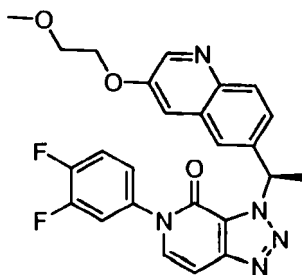
1) N-(3,4-Difluorofenil)-5,5-dietoxipent-2-inamida. Se disolvió 4,4-dietoxibut-1-ino (0,300 g, 2,1 mmoles) en THF (3,0 ml, 2,1 mmoles), y se enfrió hasta -78°C. A la disolución se le añadió gota a gota BuLi (2,5 M en hexanos) (1,1 ml, 2,6 mmoles), y entonces se dejó agitar la reacción a -78°C durante 30 minutos. Entonces se añadió gota a gota una disolución de 1,2-difluoro-4-isocianato-benceno (0,54 ml, 4,6 mmoles) en THF (0,48 ml, 2,1 mmoles) al anión y se completó la reacción en 20 minutos. Se extinguió la reacción hasta cerca de pH neutro con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., y se calentó hasta TA. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto a través de MPLC (EtOAc al 0-100% en hexanos) produciendo N-(3,4-difluorofenil)-5,5-dietoxipent-2-inamida como un aceite rojo oscuro.

2)



3) *(S)*-5-(3,4-Difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Se preparó el compuesto del título según el método general E. Se separaron los enantiómeros a través de CFS preparativa (ChiralPak® AD-H, 3x15 cm, metanol al 25% con DEA al 0,2%, 70 ml/min.;  $t_r$  5,32 min.) produciendo (*S*)-5-(3,4-difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero S. EM  $m/z = 478,2$   $[M+1]^+$ . Calculado 477,5 para  $C_{25}H_{21}F_2N_5O_3$ .  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 2,13 (d,  $J = 7,04$  Hz, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,70-3,74 (m, 2 H) 4,24 (dd, 2 H) 6,84 (q, 1 H) 7,00 (d,  $J = 7,43$  Hz, 1 H) 7,32-7,38 (m, 1 H) 7,52 (d,  $J = 7,43$  Hz, 1 H) 7,58-7,63 (m, 2 H) 7,68-7,75 (m, 1 H) 7,79-7,82 (m, 2 H) 7,92 (d,  $J = 8,71$  Hz, 1 H) 8,62 (d,  $J = 2,93$  Hz, 1 H).

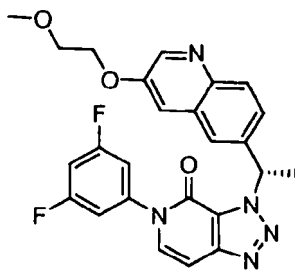
## Ejemplo 19



*(R)*-5-(3,4-Difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título tal como (*S*)-5-(3,4-difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Separación quiral a través de CFS (ChiralPak® AD-H, 3x15 cm, metanol al 25% con DEA al 0,2%, 70 ml/min.;  $t_r$  6,40 min.) produciendo (*R*)-5-(3,4-difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero R. EM  $m/z = 478,2$   $[M+1]^+$ . Calculado 477,5 para  $C_{25}H_{21}F_2N_5O_3$ .  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,14 (d, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,69-3,75 (m, 2 H) 4,21-4,27 (m, 2 H) 6,79-6,89 (m, 1 H) 7,00 (d,  $J = 7,43$  Hz, 1 H) 7,32-7,40 (m, 1 H) 7,52 (d,  $J = 7,53$  Hz, 1 H) 7,56-7,64 (m, 2 H) 7,67-7,75 (m, 1 H) 7,78-7,82 (m, 2 H) 7,91 (d, 1 H) 8,62 (d,  $J = 2,74$  Hz, 1 H).

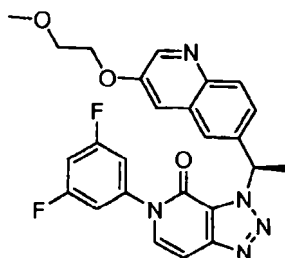
## Ejemplo 20



*(S)-5-(3,5-Difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona*

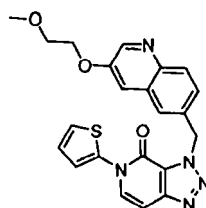
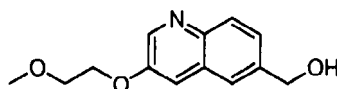
Se preparó el compuesto del título según el método general E. Se sintetizó el material de partida de amida de manera similar a N-(3,4-difluorofenil)-5,5-dietoxipent-2-inamida. Se separaron los enantiómeros a través de CFS preparativa (ChiralPak AD-H, 3x15 cm, etanol al 35% con DEA al 0,2%, 70 ml/min.;  $t_r$  2,62 min.) produciendo (S)-5-(3,5-difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero S. EM  $m/z$  = 478,5  $[M+1]^+$ . Calculado 477,5 para  $C_{25}H_{21}F_2N_5O_3$ .  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,13 (d, J = 7,04 Hz, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,69-3,74 (m, 2 H) 4,22-4,26 (m, 2 H) 6,83 (q, 1 H) 7,02 (d, J = 7,43 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J = 7,87, 2,30 Hz, 2 H) 7,40-7,47 (m, 1 H) 7,55 (d, J = 7,43 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,66, 2,01 Hz, 1 H) 7,79-7,82 (m, 2 H) 7,93 (d, J = 8,71 Hz, 1 H) 8,62 (d, J = 2,93 Hz, 1 H).

## Ejemplo 21

*(R)-5-(3,5-Difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona*

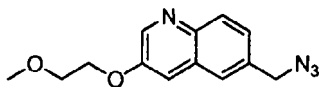
Se sintetizó el compuesto del título tal como (S)-5-(3,5-difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Separación quiral a través de CFS (ChiralPak<sup>®</sup> AD-H, 3x15 cm, etanol al 35% con DEA al 0,2%, 70 ml/min.;  $t_r$  3,57 min.) produciendo (R)-5-(3,5-difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero R. EM  $m/z$  = 478,2  $[M+1]^+$ . Calculado 477,5 para  $C_{25}H_{21}F_2N_5O_3$ .  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,13 (d, J = 7,14 Hz, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,65-3,76 (m, 2 H) 4,24 (dd, J = 6,16, 3,03 Hz, 2 H) 6,84 (q, J = 6,75 Hz, 1 H) 7,02 (d, J = 7,43 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J = 7,87, 2,20 Hz, 2 H) 7,40-7,47 (m, 1 H) 7,55 (d, J = 7,43 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,61, 2,05 Hz, 1 H) 7,77-7,83 (m, 2 H) 7,92 (d, 1 H) 8,62 (d, J = 2,93 Hz, 1 H).

## Ejemplo 22

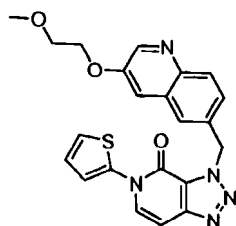
*3-((3-(2-Metoxietoxi)quinolin-6-il)metil)-5-(tiofen-2-M)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona*

1) *3-(2-Metoxietoxi)quinolin-6-il)metanol*. En un matraz de fondo redondo de 1 l bajo  $N_2$  se disolvió 3-(2-metoxietoxi)quinolina-6-carbaldehído (17,3 g, 74,8 mmoles) y se añadió en porciones borohidruro de sodio (2,83 g, 74,8 mmoles) en EtOH (500 ml) a 0°C. Tras 3 h, se completó la reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM entonces se neutralizó con  $H_2O$ . Se extrajo la fase acuosa (x3) con DCM entonces se secó la fase orgánica sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó la mezcla bruta mediante un tapón de sílice con EtOAc al 100% proporcionando 3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)metanol como un sólido de color hueso.

2)

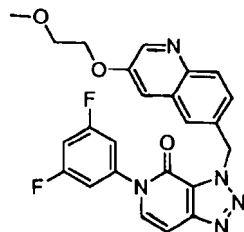


3) 6-(Azidometil)-3-(2-metoxietoxi)quinolina. En un matraz de fondo redondo de 250 ml bajo N<sub>2</sub> se disolvió (3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)metanol (11,66 g, 50,0 mmoles) en tolueno (100 ml) entonces se añadieron DBU (9,04 ml, 60,0 mmoles) y tamices moleculares de 4A (12 g), seguido de una adición lenta de DPPA (12,9 ml, 60,0 mmoles) a 0°C. Tras la adición, se calentó la reacción hasta TA y se agitó durante 10 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM entonces se neutralizó con H<sub>2</sub>O. Se extrajo la fase acuosa con DCM (x3) luego se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó la mezcla bruta mediante MPLC con hexanos:EtOAc de 100:0 a 0:100 proporcionando 6-(azidometil)-3-(2-metoxietoxi)quinolina.



4) 3-((3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)metil)-5-(tiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Se sintetizó el compuesto del título según el método general E. Se sintetizó el material de partida de amida de manera similar a la N-(3,4-difluorofenil)-5,5-dietoxipent-2-inamida. EM m/z = 434,2 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado 433,5 para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,32 (s, 3 H) 3,70-3,74 (m, 2 H) 4,20-4,26 (m, 2 H) 6,24 (s, 2 H) 7,06-7,11 (m, 2 H) 7,35 (dd, J = 3,81, 1,47 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J = 5,48, 1,47 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,66, 2,01 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J = 18,44, 2,10 Hz, 2 H) 7,83 (d, J = 7,63 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 8,61 Hz, 1 H) 8,63 (d, J = 2,93 Hz, 1 H).

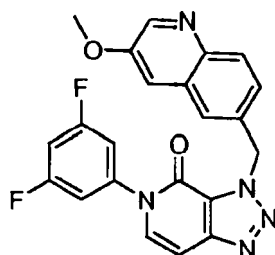
## Ejemplo 23



## 5-(3,5-Difluorofenil)-3-((3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título según el método general E. EM m/z = 464,1 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado 463,4 para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,32 (s, 3 H) 3,70-3,75 (m, 2 H) 4,22-4,27 (m, 2 H) 6,21 (s, 2 H) 7,03 (d, J = 7,43 Hz, 1 H) 7,34-7,49 (m, 3 H) 7,55-7,61 (m, 2 H) 7,77-7,81 (m, 2 H) 7,92 (d, 1 H) 8,63 (d, J = 2,84 Hz, 1 H).

## Ejemplo 24

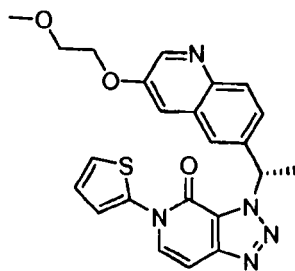


## ES 2 376 404 T3

### 5-(3,5-Difluorofenil)-3-((3-metoxiquinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título según el método general E. EM m/z = 420,2 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado 419,4 para C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,90 (s, 3 H) 6,22 (s, 2 H) 7,03 (d, J = 7,43 Hz, 1 H) 7,35-7,48 (m, 3 H) 7,55-7,61 (m, 2 H) 7,79 (dd, J = 17,75, 2,20 Hz, 2 H) 7,94 (d, J = 8,61 Hz, 1 H) 8,62 (d, J = 2,93 Hz, 1 H).

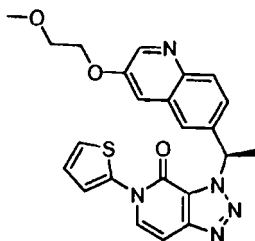
### Ejemplo 25



### (S)-3-(1-(3-(2-Metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(tiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título según el método general E. Se separaron los enantiómeros a través de CFS preparativa (ChiralPak<sup>®</sup> AD-H, 2 x 15 cm, metanol al 45% con DEA al 0,1%, 65 ml/min.; t<sub>r</sub> 4,59 min.) produciendo (S)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(tiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero S. EM m/z = 448,2 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado 447,5 para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,13 (d, J = 7,14 Hz, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,67-3,75 (m, 2 H) 4,21-4,26 (m, 2 H) 6,85 (q, 1 H) 7,04-7,10 (m, 2 H) 7,31 (dd, J = 3,86, 1,42 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J = 5,53, 1,42 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,80, 2,05 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 7,78-7,82 (m, 2 H) 7,93 (d, J = 8,71 Hz, 1 H) 8,62 (d, J = 2,93 Hz, 1 H).

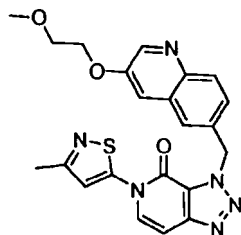
### Ejemplo 26



### (R)-3-(1-(3-(2-Metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(tiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título tal como (S)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(tiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. La separación quiral a través de CFS preparativa (ChiralPak AD-H, 2x15 cm, metanol al 45% con DEA al 0,1%, 65 ml/min.; t<sub>r</sub> 6,74 min.) produciendo (R)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(tiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero R. EM m/z = 448,2 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado 447,5 para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,13 (d, J = 7,14 Hz, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,68-3,74 (m, 2 H) 4,23 (dd, J = 3,67, 2,40 Hz, 2 H) 6,85 (q, 1 H) 7,05-7,09 (m, 2 H) 7,31 (dd, J = 3,86, 1,42 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J = 5,58, 1,47 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,75, 2,10 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 7,78-7,82 (m, 2 H) 7,93 (d, J = 8,71 Hz, 1 H) 8,62 (d, J = 2,93 Hz, 1 H).

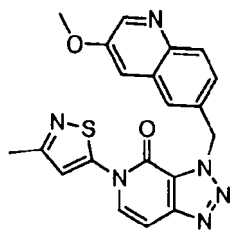
## Ejemplo 27



## 3-((3-(2-Metoxietoxi)quinolin-6-il)metil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título según el método general B, usando 6-(azidometil)-3-(2-metoxietoxi)quinolina. EM  $m/z = 449,1 [M+1]^+$ . Calculado 448,5 para  $C_{22}H_{20}N_6O_3S$ .

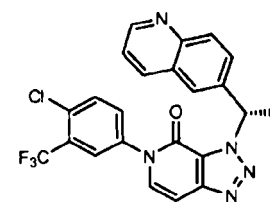
## Ejemplo 28



## 3-((3-Metoxiquinolin-6-il)metil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título según el método general E, usando 6-(azidometil)-3-(2-metoxi)quinolina. EM  $m/z = 405,2 [M+1]^+$ . Calculado 404,4 para  $C_{20}H_{16}N_6O_2S$ .

## Ejemplo 29

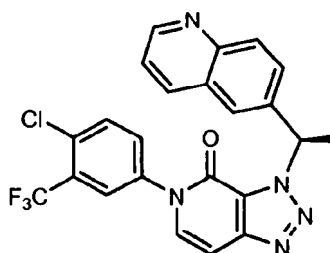


## (S)-5-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título según el método general E, usando 6-(1-azidoetil)quinolina. Se separaron los enantiómeros a través de CFS preparativa (ChiralPak®, isopropanol al 30% con dietilamina al 0,2%,  $t_r$  1,22 min.) produciendo (S)-5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero S. EM  $m/z = 470,0 [M+1]^+$ . Calculado 469,1 para  $C_{23}H_{15}ClF_3N_5O$ .  $^1H$ -RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ ) ppm 2,26 (d,  $J = 7,14$  Hz, 3 H) 6,91 (q,  $J = 7,21$  Hz, 1 H) 6,97 (d,  $J = 7,43$  Hz, 1 H) 7,13 (d,  $J = 7,43$  Hz, 1 H) 7,42 (dd,  $J = 8,31, 4,21$  Hz, 1 H) 7,50-7,55 (m, 1 H) 7,67 (d,  $J = 8,51$  Hz, 1 H) 7,72 (d,  $J = 2,54$  Hz, 1 H) 7,89 (dd,  $J = 8,80, 2,05$  Hz, 1 H) 7,95 (d,  $J = 1,86$  Hz, 1 H) 8,12 (d,  $J = 8,61$  Hz, 1 H) 8,18 (d,  $J = 7,82$  Hz, 1 H) 8,91 (dd,  $J = 4,30, 1,76$  Hz, 1 H).

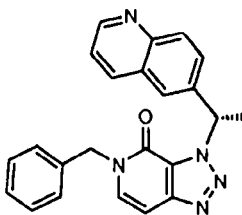


## Ejemplo 30

*(R)-5-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona*

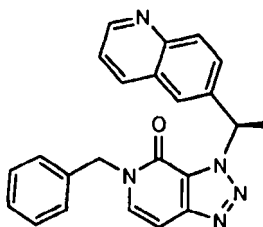
Se sintetizó el compuesto del título tal como se describe para (S)-5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Se separaron los enantiómeros a través de CFS preparativa (ChiralPak<sup>®</sup>, isopropanol al 30% con dietilamina al 0,2%,  $t_r$  0,98 min.) produciendo (R)-5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero R. EM  $m/z = 470,2$   $[M+1]^+$ . Calculado 469,1 para  $C_{23}H_{15}ClF_3N_5O$ .  $^1H$ -RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,26 (d,  $J = 7,24$  Hz, 3 H) 6,91 (q,  $J = 7,14$  Hz, 1 H) 6,97 (d,  $J = 7,43$  Hz, 1 H) 7,13 (d,  $J = 7,43$  Hz, 1 H) 7,41 (dd,  $J = 8,31, 4,30$  Hz, 1 H) 7,52 (dd,  $J = 8,51, 2,54$  Hz, 1 H) 7,67 (d,  $J = 8,51$  Hz, 1 H) 7,72 (d,  $J = 2,54$  Hz, 1 H) 7,88 (dd,  $J = 8,75, 2,10$  Hz, 1 H) 7,94 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1 H) 8,10 (d,  $J = 8,80$  Hz, 1 H) 8,16 (dd,  $J = 8,41, 0,98$  Hz, 1 H) 8,91 (dd,  $J = 4,21, 1,76$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 31

*(S)-5-bencil-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona*

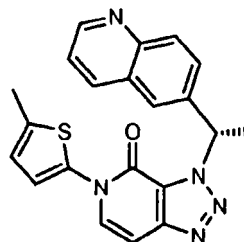
Se sintetizó el compuesto del título según el método general E, usando 6-(1-azidoetil)quinolina. Se separaron los enantiómeros a través de CFS preparativa (ChiralPak<sup>®</sup>, metanol al 25% con dietilamina al 0,2%,  $t_r$  1,07 min.) produciendo (S)-5-bencil-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero S. EM  $m/z = 382,2$   $[M+1]^+$ . Calculado 381,4 para  $C_{23}H_{19}N_5O$ .

## Ejemplo 32

*(R)-5-bencil-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona*

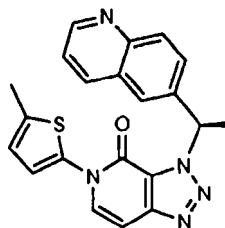
Se sintetizó el compuesto del título tal como se describe para (S)-5-bencil-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Se separaron los enantiómeros a través de CFS preparativa (ChiralPak<sup>®</sup>, metanol al 25% con dietilamina al 0,2%,  $t_r$  0,88 min.) produciendo (R)-5-bencil-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero R. EM  $m/z = 382,2$   $[M+1]^+$ . Calculado 381,4 para  $C_{23}H_{19}N_5O$ .

## Ejemplo 33

*(S)-5-(5-Metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona*

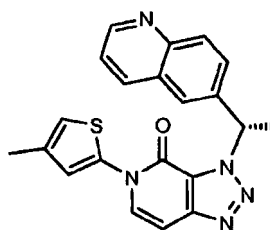
Se sintetizó el compuesto del título según el método general E, usando 6-(1-azidoetil)quinolina. Se separaron los enantiómeros a través de CFS preparativa (ChiralPak®, metanol al 40% con dietilamina al 0,2%,  $t_r$  1,43 min.) produciendo (S)-5-(5-metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero S. EM  $m/z$  = 388,2  $[M+1]^+$ . Calculado 387,4 para  $C_{21}H_{17}N_5OS$ .  $^1H$ -RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,25 (d,  $J$  = 7,14 Hz, 3 H) 2,51 (d,  $J$  = 1,08 Hz, 3 H) 6,68 (dq,  $J$  = 3,67, 1,12 Hz, 1 H) 6,84 (d,  $J$  = 3,72 Hz, 1 H) 6,89 (d,  $J$  = 7,53 Hz, 1 H) 6,96 (q,  $J$  = 7,17 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,40 (dd,  $J$  = 8,31, 4,30 Hz, 1 H) 7,92 (dd,  $J$  = 8,80, 2,15 Hz, 1 H) 7,98 (d,  $J$  = 1,96 Hz, 1 H) 8,10 (d,  $J$  = 8,90 Hz, 1 H) 8,16 (dd,  $J$  = 8,17, 1,12 Hz, 1 H) 8,90 (dd,  $J$  = 4,25, 1,71 Hz, 1 H).

## Ejemplo 34

*(R)-5-(5-Metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona*

Se sintetizó el compuesto del título tal como se describe para (S)-5-(5-metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Se separaron los enantiómeros a través de CFS preparativa (ChiralPak®, metanol al 40% con dietilamina al 0,2%,  $t_r$  0,78 min.) produciendo (R)-5-(5-metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero R. EM  $m/z$  = 388,2  $[M+1]^+$ . Calculado 387,4 para  $C_{21}H_{17}N_5OS$ .  $^1H$ -RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,25 (d,  $J$  = 7,24 Hz, 3 H) 2,51 (d,  $J$  = 1,08 Hz, 3 H) 6,68 (dq,  $J$  = 3,67, 1,12 Hz, 1 H) 6,84 (d,  $J$  = 3,72 Hz, 1 H) 6,89 (d,  $J$  = 7,43 Hz, 1 H) 6,96 (q,  $J$  = 7,24 Hz, 1 H) 7,28 (d,  $J$  = 7,53 Hz, 1 H) 7,42 (dd,  $J$  = 8,31, 4,30 Hz, 1 H) 7,93 (dd,  $J$  = 8,75, 2,01 Hz, 1 H) 7,98 (d,  $J$  = 1,86 Hz, 1 H) 8,09-8,15 (m, 1 H) 8,18 (d,  $J$  = 7,92 Hz, 1 H) 8,91 (dd,  $J$  = 4,30, 1,66 Hz, 1 H).

## Ejemplo 35

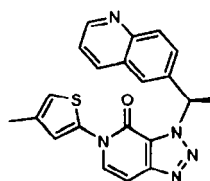


## ES 2 376 404 T3

### *(S)-5-(4-Metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona*

Se sintetizó el compuesto del título según el método general E, usando 6-(1-azidoetil)quinolina. Se separaron los enantiómeros a través de CFS preparativa (ChiralPak®, metanol al 40% con dietilamina al 0,2%,  $t_r$  1,70 min) produciendo (S)-5-(4-metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero S. EM  $m/z$  = 388,2  $[M+1]^+$ . Calculado 387,4 para  $C_{21}H_{17}N_5OS$ . 1H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,25 (d,  $J$  = 7,24 Hz, 3 H) 2,29 (d,  $J$  = 0,68 Hz, 3 H) 6,87-6,93 (m, 3 H) 6,96 (q,  $J$  = 7,24 Hz, 1 H) 7,30 (d,  $J$  = 7,43 Hz, 1 H) 7,40 (dd,  $J$  = 8,17, 4,16 Hz, 1 H) 7,92 (dd,  $J$  = 8,80, 2,05 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,09 (d,  $J$  = 8,80 Hz, 1 H) 8,16 (d,  $J$  = 8,02 Hz, 1 H) 8,91 (s a, 1 H).

### Ejemplo 36



### *(R)-5-(4-Metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona*

Se sintetizó el compuesto del título tal como se describe para (S)-5-(4-metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Se separaron los enantiómeros a través de CFS preparativa (ChiralPak®, metanol al 40% con dietilamina al 0,2%,  $t_r$  0,83 min.) produciendo (R)-5-(4-metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. Basándose en los datos cristalográficos anteriores y la potencia registrada para los compuestos relacionados en el mismo programa, se asignó la estereoquímica absoluta como enantiómero R. EM  $m/z$  = 388,2  $[M+1]^+$ . Calculado 387,4 para  $C_{21}H_{17}N_5OS$ . 1H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,25 (d,  $J$  = 7,14 Hz, 3 H) 2,29 (d,  $J$  = 0,59 Hz, 3 H) 6,88-6,93 (m, 3 H) 6,96 (q,  $J$  = 7,14 Hz, 1 H) 7,30 (d,  $J$  = 7,53 Hz, 1 H) 7,41 (dd,  $J$  = 8,31, 4,21 Hz, 1 H) 7,92 (dd,  $J$  = 8,80, 2,05 Hz, 1 H) 7,97 (d,  $J$  = 1,76 Hz, 1 H) 8,08-8,13 (m, 1 H) 8,17 (d,  $J$  = 8,71 Hz, 1 H) 8,91 (s a, 1 H).

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad relacionada con HGF se demuestra tal como sigue.

### Ensayo de receptor de c-Met

#### Clonación, expresión y purificación del dominio de cinasa de c-Met

Se genera un producto de PCR que cubre los residuos 1058-1365 de c-Met (dominio de cinasa de c-Met) tal como se describe en el documento WO06/116.713.

#### Purificación alternativa de GST-cMET humana a partir de células de baculovirus

Se rompieron células de baculovirus en 5x (volumen/peso) de tampón de lisis (HEPES 50 mM, pH 8,0, NaCl 0,25 M, mercaptoetanol 5 mM, glicerol al 10% más inhibidores de proteasa completos (Roche (n.º 10019600), 1 comprimido por 50 ml de tampón). Se centrifugó la suspensión de células lisadas a 100.000 x g (29.300 rpm) en rotor Ti45 de ultracentrífuga Beckman durante 1 h. Se incubó el sobrenadante con 10 ml de Glutathione Sepharose 4B de Amersham Biosciences (n.º 27-4574-01). Se llevó a cabo la incubación durante la noche en una sala fría (aproximadamente 8°C). Se vertieron la resina y el sobrenadante en una columna desechable de tamaño apropiado y se recogió el flujo a través del sobrenadante. Se lavó la resina con 10 volúmenes de columna (100 ml) de tampón de lisis. Se eluyó la GST-cMET con 45 ml de glutatión 10 mM (Sigma n.º G-4251) en tampón de lisis. Se recogió la elución como fracciones de 15 ml. Se pasaron alícuotas de las fracciones de elución sobre SDS PAGE (gel de Tris-glicina al 12%, Invitrogen, n.º EC6005BOX). Se tiñó el gel con tinción de azul de Coomassie al 0,25%. Se concentraron las fracciones con GST-cMET con un concentrador de 20 ml Vivaspín (n.º VS2002; límite de corte de PM 10,00) hasta un volumen final inferior a 2,0 ml. Se aplicó la disolución de GST-cMET concentrada a una columna Superdex 75 16/60 (Amersham Biosciences n.º 17-1068-01) equilibrada con Tris 25 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, mercaptoetanol 10 mM, glicerol al 10%. Se eluyó la GST-cMET con un pase isocrático del tampón anterior recogiendo el eluyente en fracciones de 1,0 ml. Las fracciones con lecturas significativas de  $DO_{280}$  se pasaron sobre otro gel de Tris-glicina al 12%. Se reunieron los tubos pico con GST-cMET y se lee la  $DO_{280}$  con el tampón de columna mencionado anteriormente como tampón de blanco.

## ES 2 376 404 T3

Se realizó la fosforilación de la GST-cMET purificada incubando la proteína durante 3 h a TA con lo siguiente: ATP 100 mM (Sigma n.º A7699), 25 mM;  $MgCl_2$  1,0 M (Sigma n.º M-0250), 100 mM; ortovanadato de sodio 200 mM (Sigma n.º S-6508), 15 mM; Tris-HCl 1,0 M, pH 7,00, 50 mM; GST-cMET, 0,2-0,5 mg/ml.

Tras la incubación, se concentró la disolución en un concentrador de 20 ml Vivaspin hasta un volumen inferior a 2,00 ml. Se aplicó la disolución a la misma columna Superdex 75 16/60 usada anteriormente tras volver a equilibrar. Se eluyó la GST-cMET tal como se describió anteriormente. Las fracciones de elución correspondientes al primer pico eluido sobre el cromatograma se pasaron sobre un gel de Tris-glicina al 12%, tal como anteriormente, para identificar las fracciones con GST-cMET. Se reunieron las fracciones y se lee la  $DO_{280}$  usándose el tampón de columna como el blanco.

Se preparó un tampón de reacción de cinasa tal como sigue: HEPES 60 mM, pH 7,4; NaCl 50 mM;  $MgCl_2$  20 mM;  $MnCl_2$  5 mM. Cuando se llevó a cabo el ensayo, se añadieron de manera reciente los siguientes componentes: DTT 2 mM; BSA al 0,05%;  $Na_3VO_4$  0,1 mM. El tampón HTRF contenía: Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), NaCl 100 mM, BSA al 0,1%, Tween al 0,05%, EDTA 20,5 mM. Se añaden de manera reciente SA-APC (conjugado de estreptavidina-aloficocianina PJ25S Phycolink, Prozyme Inc.) y Eu-PT66 (anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con Eu-W1024 PT66, AD0069, lote 168465, Perkin-Elmer Inc.) hasta alcanzar la concentración final: Eu-PT66 0,1 nM; SA-APC 11 nM.

Se diluyó la enzima GST-cMet (P) en tampón cinasa tal como sigue: se preparó una disolución de trabajo de GST-cMet (P) 8 nM (de  $7,32 \mu M$  a 8 nM, 915 X, de  $10 \mu l$  a  $9,15 ml$ ). En una placa transparente de 96 pocillos [Costar n.º 3365] se añadieron  $100 \mu l$  en once columnas, en una columna se añadieron  $100 \mu l$  de tampón de reacción de cinasa solo.

Se prepararon placas de ensayo tal como sigue: se usó Biomek FX para transferir  $10 \mu l$  de enzima GST-cMet (P) 8 nM,  $48,4 \mu l$  de tampón de reacción de cinasa,  $1,6 \mu l$  de compuesto (en DMSO) (concentración inicial a 10 mM, 1 mM y 0,1 mM, dilución secuencial 1:3 para alcanzar 10 puntos de prueba) en una placa transparente de 96 pocillos costar [Costar n.º 3365], se mezcló varias veces. Entonces se incubó la placa a TA durante 30 min.

Se prepararon disolución de trabajo de ATP y gastrina en tampón de reacción de cinasa tal como sigue: disolución de trabajo de ATP  $16 \mu M$  y gastrina  $4 \mu M$ : usar Biomek FX para añadir  $20 \mu l$  de disolución de trabajo de ATP y gastrina a la placa de ensayo para empezar la reacción, incubar la placa a TA durante 1 h. Se transfirieron  $5 \mu l$  del producto de reacción al final de 1 h a  $80 \mu l$  de tampón HTRF un una placa negra [Costar n.º 3356], y se leyó en Discover después de 30 min. de incubación.

Resumen de las condiciones de ensayo:  $K_M$  de ATP\*,  $6 \mu M$ ; [ATP],  $4 \mu M$ ;  $K_M$  de gastrina/p(EY),  $3,8 \mu M$ ; gastrina,  $1 \mu M$ ; enzima, 1 nM. Se determinaron la  $K_M$  de ATP y la  $K_M$  de gastrina para diversas enzimas mediante mareaje con HTRF/ $^{33}P$  y métodos de HTRF.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención varían con el cambio estructural, en general, la actividad que presentan estos compuestos puede demostrarse *in vivo*. Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante varios ensayos farmacológicos *in vitro*. Los ensayos farmacológicos que siguen, mostrados a modo de ejemplo, se han llevado a cabo con los compuestos según invención. Los compuestos mostrados a modo de ejemplo de la presente invención demuestran un  $K_i$  que se muestra a continuación en la siguiente tabla.

(Tabla pasa a página siguiente)

## ES 2 376 404 T3

| Ej. | K <sub>i</sub> de cMet (μM) |
|-----|-----------------------------|
| 1   | 0,366                       |
| 2   | 0,012                       |
| 3   | 0,001                       |
| 4   | 0,008                       |
| 5   | 0,132                       |
| 6   | 0,0007                      |
| 7   | 0,021                       |
| 8   | 0,0015                      |
| 9   | 0,242                       |
| 10  | 0,461                       |
| 14  | 0,0003                      |
| 15  | 0,015                       |
| 16  | 0,0006                      |
| 17  | 0,030                       |
| 18  | 0,0014                      |
| 19  | 0,144                       |
| 20  | 0,00047                     |
| 21  | 0,317                       |
| 22  | 0,0057                      |
| 23  | 0,0048                      |
| 24  | 0,0068                      |
| 25  | 0,0015                      |
| 26  | 0,218                       |
| 27  | 0,0008                      |
| 28  | 0,0016                      |
| 29  | 0,0034                      |
| 30  | 0,473                       |
| 31  | 1,088                       |
| 32  | 1,309                       |
| 33  | 0,004                       |
| 34  | 0,872                       |
| 35  | 0,004                       |
| 36  | 0,269                       |

### *Ensayo de autofosforilación basado en células con c-Met*

Se obtuvieron células PC3 humanas y CT26 de ratón de la ATCC. Se cultivaron las células en un medio de crecimiento que contenía RPMI 1640, penicilina/estreptomicina/glutamina (1X) y FBS al 5%. Se sembraron en placa 2 x 10<sup>4</sup> células en el medio por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron a 37°C durante la noche. Se privaron de suero las células reemplazando los medios de crecimiento por medio básico (DMEM bajo en glucosa + BSA al 0,1%, 120 μl por pocillo) a 37°C durante 16 h. Se diluyeron en serie los compuestos (o bien 1 mM o bien 0,2 mM) en DMSO al 100% (1:3) 3333 veces en una placa de 96 pocillos, diluyendo 1:3 con DMSO de la columna 1 a 11 (las columnas 6 y 12 no reciben ningún compuesto). Se diluyeron las muestras de compuesto (2,4 μl por pocillo) con medio básico (240 μl) en una placa de 96 pocillos. Se lavaron las células una vez con medio básico (GIBCO, DMEM 11885-076) entonces se añadió disolución de compuesto (100 μl). Se incubaron las células a 37°C durante 1 h. Se diluyó una disolución (2 mg/ml) de CHO-HGF (7,5 μl) con 30 ml de medio básico proporcionando una concentración final de 500 ng/ml. Se transfirieron estos medios que contenían HGF (120 μl) a una placa de 96 pocillos. Se añadieron compuestos (1,2 μl) a los medios que contenían HGF y se mezclaron bien. Se añadió la mezcla de medios/HGF/compuesto (100 μl) a las células (concentración de HGF final - 250 ng/ml), entonces se incubó a 37°C durante 10 min. Se preparó un tampón de lisado celular (20 ml) que contenía Tritón X-100 al 1%, Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 100 mM, inhibidor de proteasa (Sigma, n.º P-8340) 200 μl, inhibidor de proteasa Roche (Complete, n.º 1-697-498) 2 comprimidos, inhibidor de fosfatasa II (Sigma, n.º P-5726) 200 μl, y una disolución de vanadato de sodio (que contenía 900 μl de PBS, 100 μl de NaVO<sub>3</sub> 300 mM, 6 μl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (disolución madre al 30%) y se agitó a TA durante 15 min.) (90 μl). Se lavaron las células una vez con 1X PBS helado (GIBCO, n.º 14190-136), entonces se añadió tampón de lisis (60 μl) y se incubaron las células sobre hielo durante 20 min.

Se realizó el ensayo de IGEN tal como sigue: se incubaron previamente perlas de estreptavidina Dynabeads M-280 con anticuerpo anti-HGFR humano biotinilado (240 μl de anticuerpo anti-HGFR humano (R&D Systems, BAF527 o BAF328) a 100 μg/ml + 360 μl de perlas (IGEN n.º 10029 + 5,4 μl de tampón - PBS/BSA al 1%/Tween 20 al 0,1%) rotando durante 30 min. a TA. Se transfirieron perlas de anticuerpos (25 μl) a una placa de 96 pocillos. Se transfirió la disolución de lisado celular (25 μl) añadida y se agitó la placa a TA durante 1 h. Se añadió anti-fosfotirosina 4G10 (Upstate 05-321) (19,7 μl de anticuerpo + 6 ml de 1X PBS) (12,5 μl) a cada pocillo, entonces se incubó durante 1 h a TA. Se añadió etiqueta ORI anti-IgG de ratón (ORIGEN n.º 110087) (24 μl anticuerpo + 6 ml de tampón) (12,5

$\mu\text{l}$ ) a cada pocillo, entonces se incubó a TA durante 30 min. Se añadió 1X PBS (175  $\mu\text{l}$ ) a cada pocillo y se leyó a electroquimioluminiscencia mediante un IGEN M8. Se analizaron los datos sin procesar usando una ecuación de ajuste de 4 parámetros en XLFit.

- 5 *rHu-bFGF: Concentración de la disolución madre de 180 ng/ $\mu\text{l}$ :* R&D rHu-bFGF: se añadieron 139  $\mu\text{l}$  del vehículo apropiado anterior al vial liofilizado de 25  $\mu\text{g}$ . Se añadieron 13,3  $\mu\text{l}$  del vial de disolución madre [180 ng/ $\mu\text{l}$ ] y 26,6  $\mu\text{l}$  de vehículo proporcionando una concentración final de 3,75  $\mu\text{M}$ .

- 10 *Preparación de discos de nitrocelulosa:* Se cortó la punta de una aguja de calibre 20 en cuadrado y se biseló con papel esmerilado para crear un punzón. Entonces se usó esta punta para cortar discos de  $\approx 0,5$  mm de diámetro a partir de una hoja de papel de filtro de nitrocelulosa (Gelman Sciences). Se colocaron entonces los discos preparados en tubos Eppendorf de microcentrífuga que contenían disoluciones o bien de BSA al 0,1% en vehículo de PBS, rHu-VEGF 10  $\mu\text{M}$  (R&D Systems, Minneapolis, MN), o bien de rHu-bFGF 3,75  $\mu\text{M}$  (R&D Systems, Minneapolis, MN) y se dejó empapar durante 45-60 min. antes de su uso. Cada disco de filtro de nitrocelulosa absorbe aproximadamente 15 0,1  $\mu\text{l}$  de disolución.

#### Modelos tumorales

- 20 Se expandieron células A431 (ATCC) en cultivo, se recogieron y se inyectaron por vía subcutánea en ratones nude hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n = 5-15). La posterior administración de compuesto mediante sonda oral (10-200 mpk/dosis) comenzó en cualquier momento desde el día 0 hasta el día 29 tras la exposición a células tumorales y generalmente continúa o bien una vez o bien dos veces al día durante la duración del experimento. La progresión del crecimiento tumoral se siguió mediante mediciones de calibrador tridimensional y se registró en función del tiempo. Se realizó un análisis estadístico inicial mediante análisis de varianza de medidas repetidas (RMANOVA), seguido por prueba *a posteriori* de Scheffe para comparaciones múltiples. El control negativo era el vehículo solo (Ora-Plus, pH 2,0).

- 30 Se expandieron células tumorales de glioma humano (células U87MG, ATCC) en cultivo, se recogieron y se inyectaron por vía subcutánea en ratones nude hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n=10). La posterior administración de compuesto mediante sonda oral o por vía i.p. (10-100 mpk/dosis) comenzó en cualquier momento desde el día 0 hasta el día 29 tras la exposición a células tumorales y generalmente continuó o bien una vez o bien dos veces al día durante la duración del experimento. Se siguió la progresión del crecimiento tumoral mediante mediciones de calibrador tridimensional y se registraron en función del tiempo. Se realizó un análisis estadístico inicial mediante análisis de varianza de medidas repetidas (RMANOVA), seguido por prueba *a posteriori* de Scheffe para comparaciones múltiples. El control negativo era el vehículo solo (captisol, o similar).

- 40 Se expandieron células tumorales de adenocarcinoma gástrico humano (células MKN45, ATCC) en cultivo, se recogieron y se inyectaron por vía subcutánea en ratones nude hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n=10). La posterior administración de compuesto mediante sonda oral o por vía i.p. (10-100 mpk/dosis) comenzó en cualquier momento desde el día 0 hasta el día 29 tras la exposición a células tumorales y generalmente continuó o bien una vez o bien dos veces al día durante la duración del experimento. Se siguió la progresión del crecimiento tumoral mediante mediciones de calibrador tridimensional y se registraron en función del tiempo. Se realizó un análisis estadístico inicial mediante análisis de varianza de medidas repetidas (RMANOVA), seguido por prueba *a posteriori* de Scheffe para comparaciones múltiples. El control negativo era el vehículo solo (captisol, o similar).

#### Formulaciones

- 50 También se abarca dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprende los compuestos activos de la presente invención en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos (conjuntamente denominados en el presente documento materiales "portadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada para una vía de este tipo, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía mucosa, por vía tópica, por vía rectal, por vía pulmonar tal como mediante pulverización de inhalación, o por vía parental incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

- 65 Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una

unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, estos pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, de nuevo, puede determinarse usando métodos rutinarios.

La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar un estado patológico con los compuestos y/o las composiciones de esta invención depende de una variedad de factores, incluyendo la edad el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos convencionales. Una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg y más preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal puede ser apropiada. La dosis diaria puede administrarse en de una a cuatro dosis al día.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan de manera habitual con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administra por v.o, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido estearico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábica, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), y entonces se comprimen o se encapsulan para su administración conveniente. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada tal como puede proporcionarse en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

En el caso de psoriasis y otros estados cutáneos, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención a la zona afectada de dos a cuatro veces al día.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) y en gotas adecuados para la administración al ojo, oído o nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrada de una a cuatro, preferiblemente de una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender tanto como el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

Cuando se formula en una pomada, los principios activos pueden emplearse con base de pomada o bien miscible con agua o bien parafínica. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo al menos el 30% p/p de un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol, butan-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir de manera deseada un compuesto, que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen DMSO y análogos relacionados.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Preferiblemente, la administración transdérmica se logrará usando un parche o bien del tipo de membrana porosa y depósito o bien de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el agente activo se administra de manera continua desde el depósito o microcápsulas a través de una membrana al adhesivo permeable del agente activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, un flujo predeterminado y controlado del agente activo se administra al receptor. En el caso de las microcápsulas, el agente de encapsulación también puede funcionar como membrana.

La fase aceitosa de las emulsiones de esta invención puede constituirse a partir de componentes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como un estabilizante. En un aspecto, es posible incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituye(n) la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante, que forma la fase dispersada aceitosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que probablemente van a usarse en formulaciones de emulsión farmacéuticas es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto lavable, que no mancha y no graseo con consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo,

## ES 2 376 404 T3

estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

5 Las formulaciones adecuadas para la administración al ojo también incluyen colirios en los que los principios activos se disuelven o se suspenden en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los principios activos. Los principios activos están presentes preferiblemente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20%, ventajosamente del 0,5 al 10% y particularmente de aproximadamente el 1,5% p/p.

10 Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en forma de suspensiones o disoluciones de inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas disoluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para la administración oral o usando otros agentes humectantes o de dispersión y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite  
15 de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o varios tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización con codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

20 La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los disolventes y vehículos aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como medio de suspensión o disolvente.  
25 Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador incluyendo aerosol de polvo seco.

30 Pueden prepararse supositorios para la administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

35 Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencional tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones etc. Pueden prepararse comprimidos y píldoras adicionalmente con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y de perfume.

40 No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la presente invención se administran según la presente invención.

45

50

55

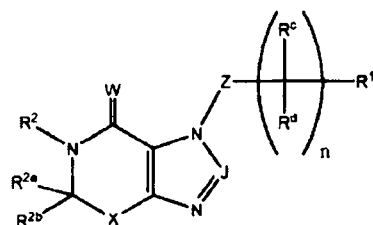
60

65

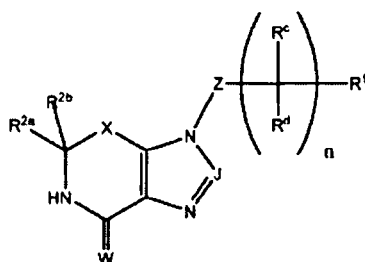


## REIVINDICACIONES

## 1. Compuesto de fórmula I o II



I



II

enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo en el que

J es N o CR<sup>3</sup>;

W es O, S o NH;

X es CR<sup>2b\*</sup>R<sup>2c</sup> o NR<sup>2b+</sup>;

Z es CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o S(O)<sub>v\*</sub>;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>; -C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>5a</sup> cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos R<sup>10</sup> según permite la valencia;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> en cada caso son independientemente H, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>; -C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(=O)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(=O)OR<sup>5</sup>, -OC(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>, -S(O)<sub>v</sub>R<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>, -N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos R<sup>10</sup> según permite la valencia;

siempre que cuando Z es S(O)<sub>v\*</sub> R<sup>c</sup> y R<sup>b</sup> en el carbono alfa en Z no pueden ser -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>, -OR<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(=O)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(=O)OR<sup>5</sup>, -OC(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>, -S(O)<sub>v</sub>R<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>, -N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; o

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un cicloalquilo de 3-10 miembros, un anillo de cicloalqueno de 3-10 miembros, o un anillo de heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>10</sup> según permite la valencia; o

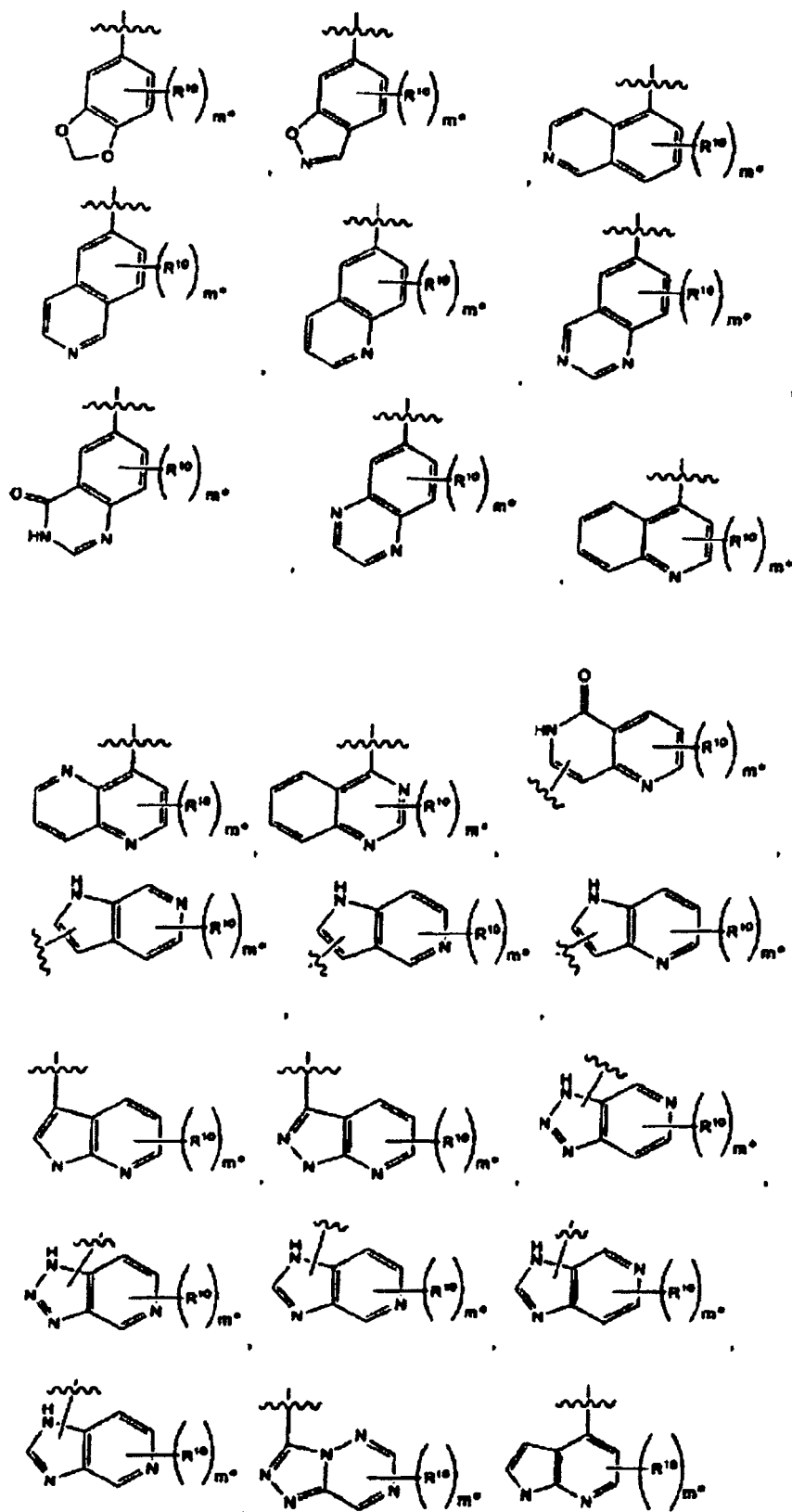
R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo de 3-10 miembros, un anillo de cicloalqueno de 3-10 miembros, o un anillo de heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>10</sup> según permite la valencia; o

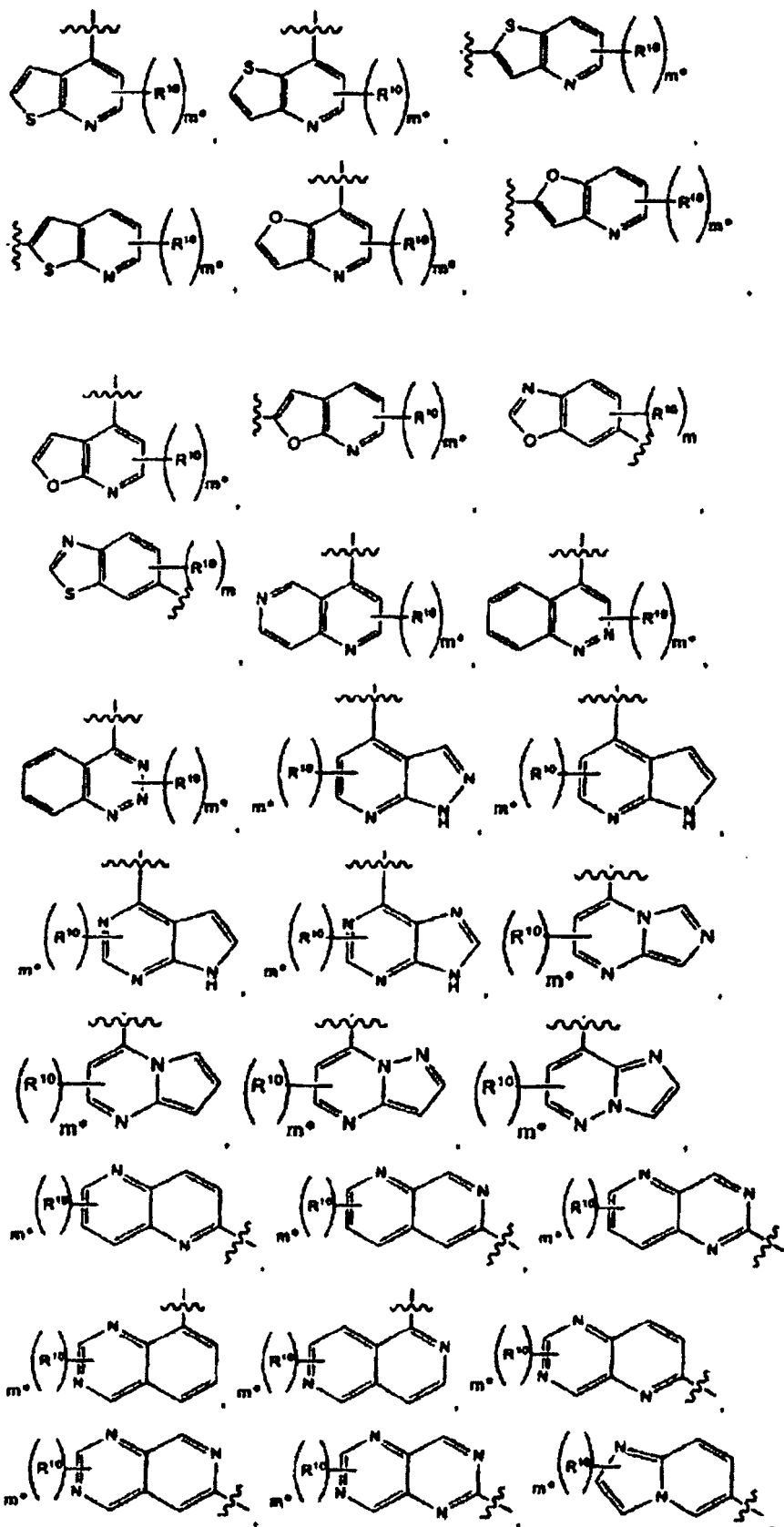
R<sup>a</sup> y/o R<sup>b</sup> pueden combinarse con cualquier R<sup>c</sup> o R<sup>d</sup> para formar un anillo de heterociclo o anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros parcial o completamente saturado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>10</sup> según permite la valencia; o

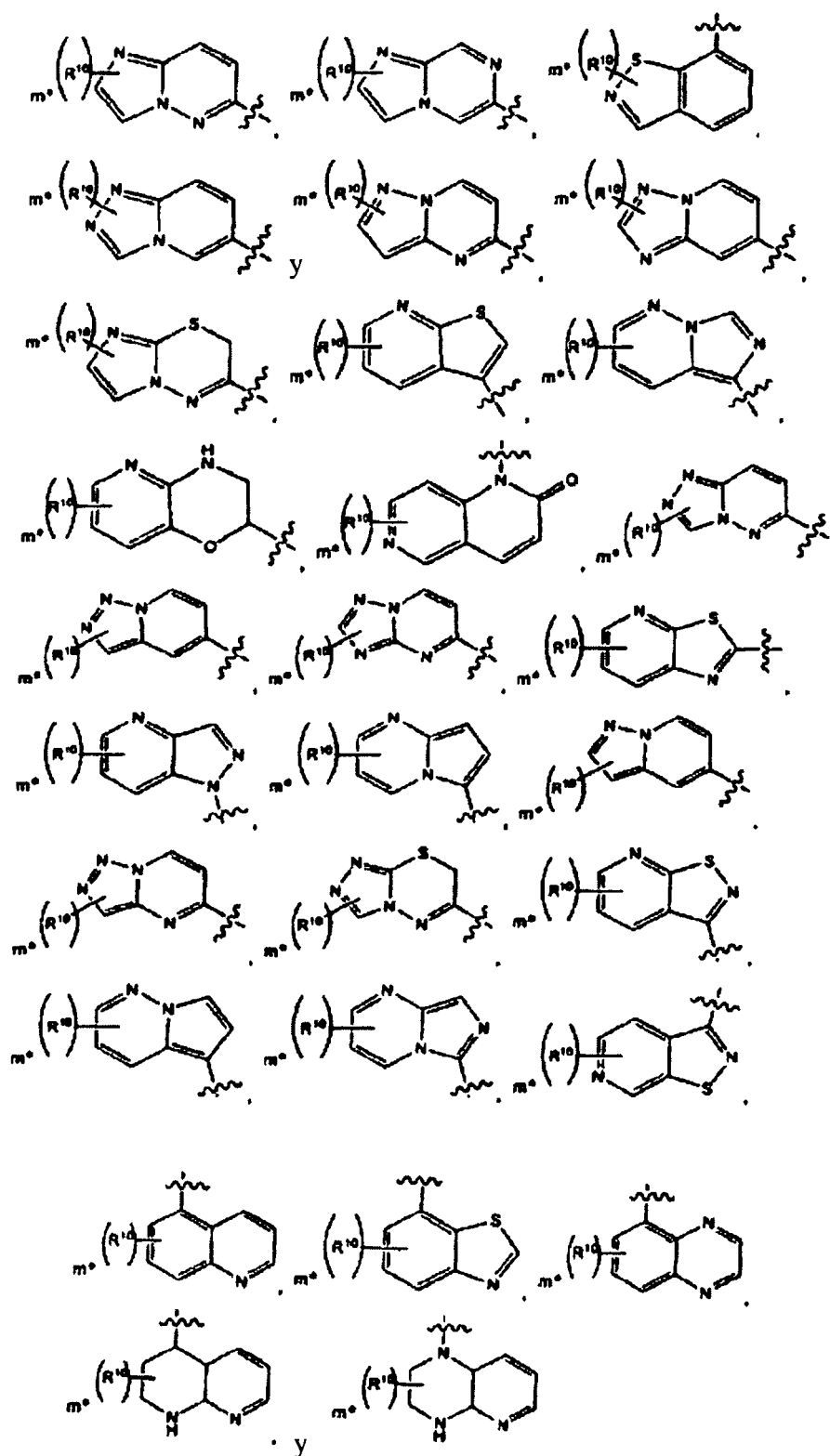
R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden combinarse para formar un grupo carbonilo; o

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> unidos al mismo átomo de carbono pueden combinarse para formar un grupo carbonilo;

R<sup>1</sup> se selecciona de







en los que  $m^*$  es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, según permite la valencia;

$R^2$  es

(i) H, o

(ii) alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,

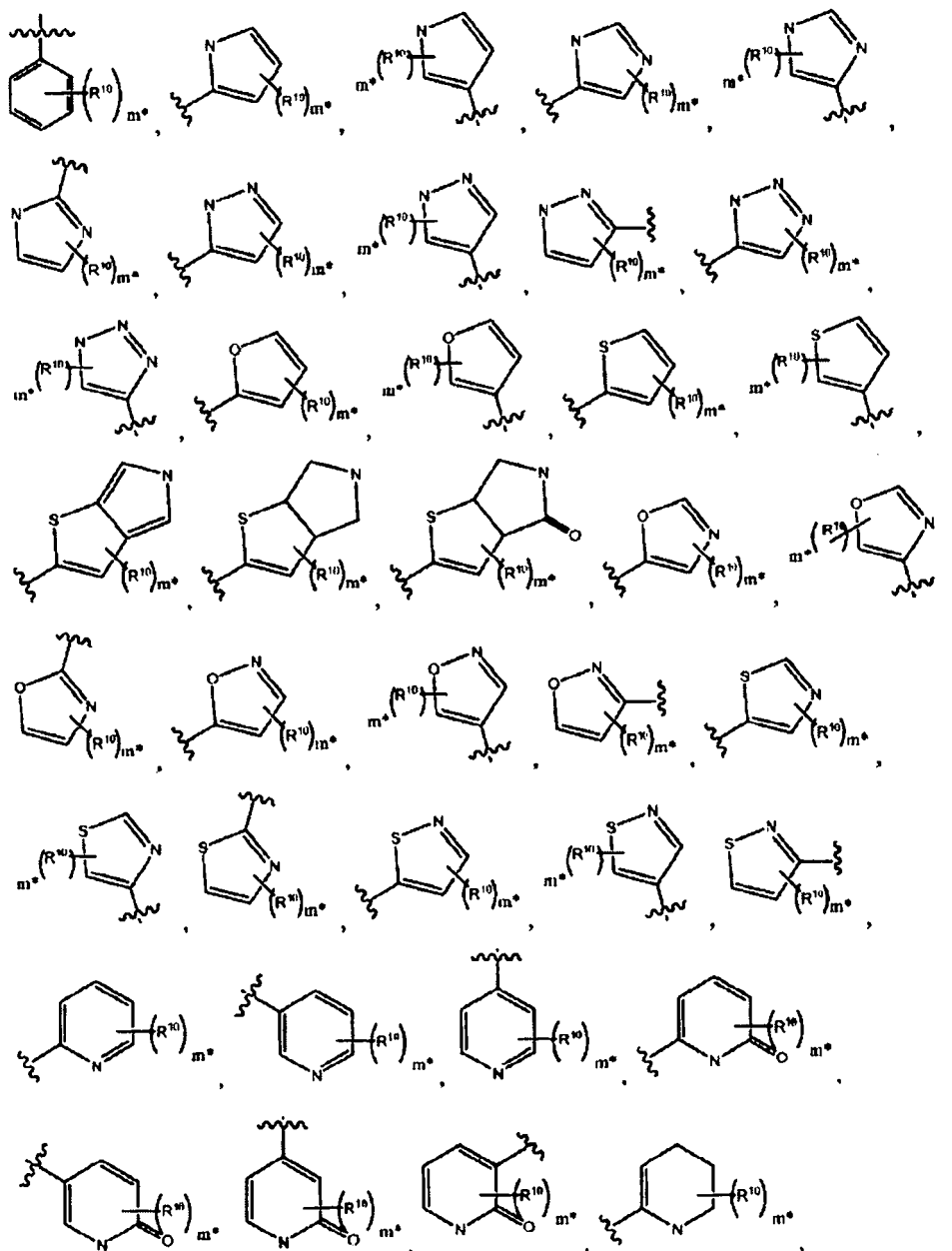
$-\text{S}(\text{O})_{\nu}\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^4$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^4$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{S})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{S})\text{R}^4$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^4$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{S})\text{OR}^4$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^4$  cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más  $\text{R}^{10}$  según permite la valencia,

$\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{2c}$ ,  $\text{R}^{2b*}$  y  $\text{R}^3$  se seleccionan independientemente en cada caso de H, halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,  $-\text{OR}^4$ ,  $-\text{S}(\text{O})_{\nu}\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^4$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^4$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{S})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{S})\text{R}^4$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{S})\text{OR}^4$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^4$ , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos  $\text{R}^{10}$  según permite la valencia;

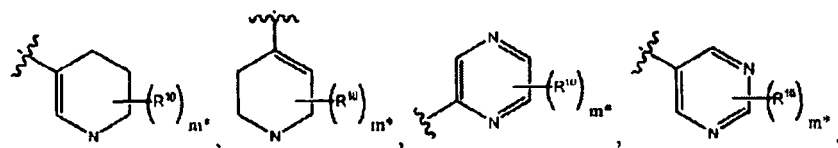
y en los que o bien  $\text{R}^2$  o bien  $\text{R}^{2a}$  es

(a) alquinoilo, o  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más grupos  $\text{R}^{10}$  según permite la valencia; o

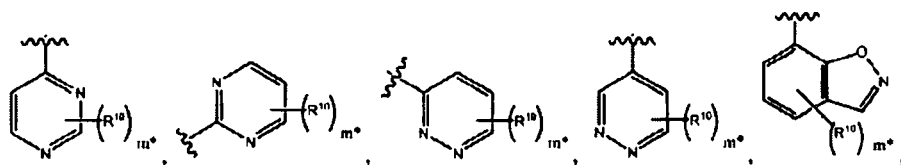
(b) un sistema de anillo de arilo, heteroarilo o heterociclo seleccionado de



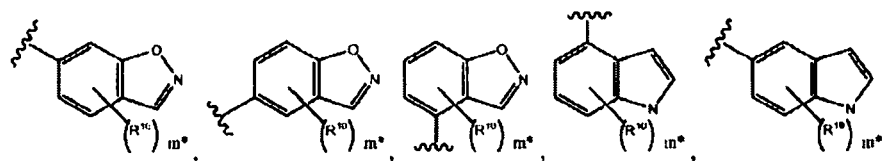
5



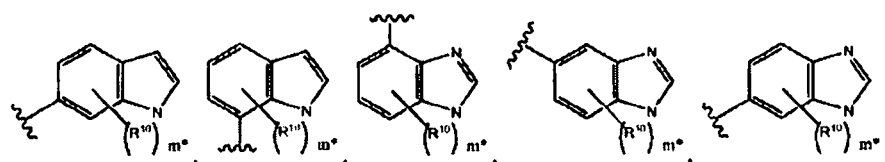
10



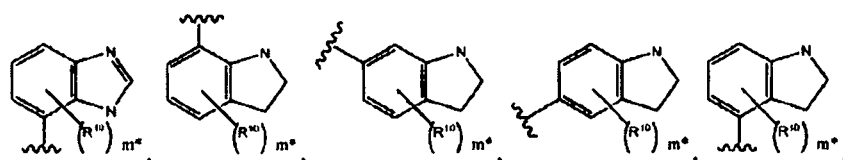
15



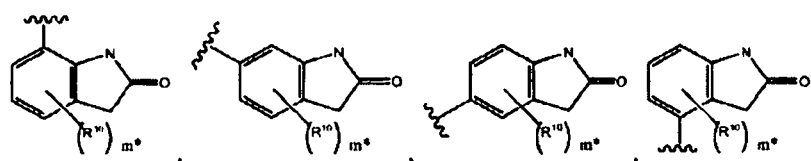
20



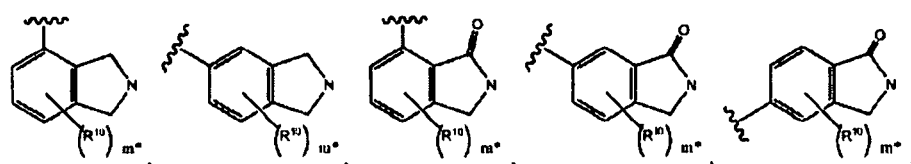
25



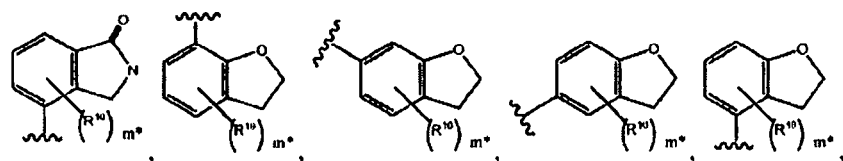
30



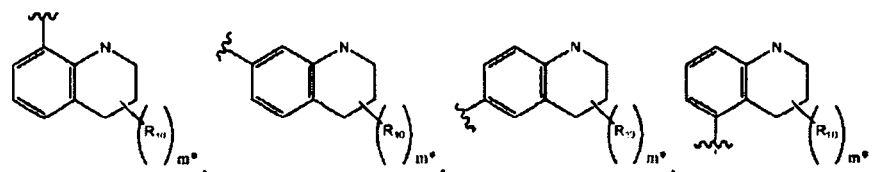
35



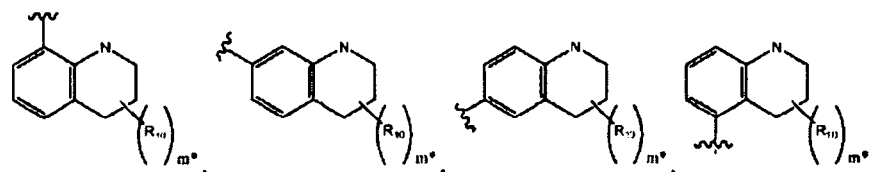
40



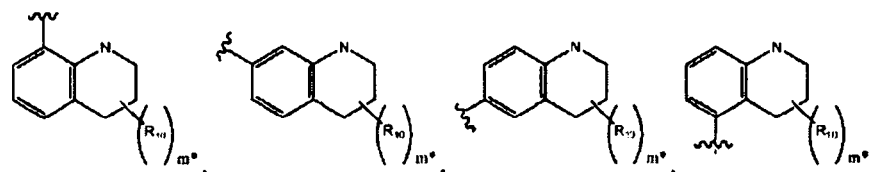
45



50

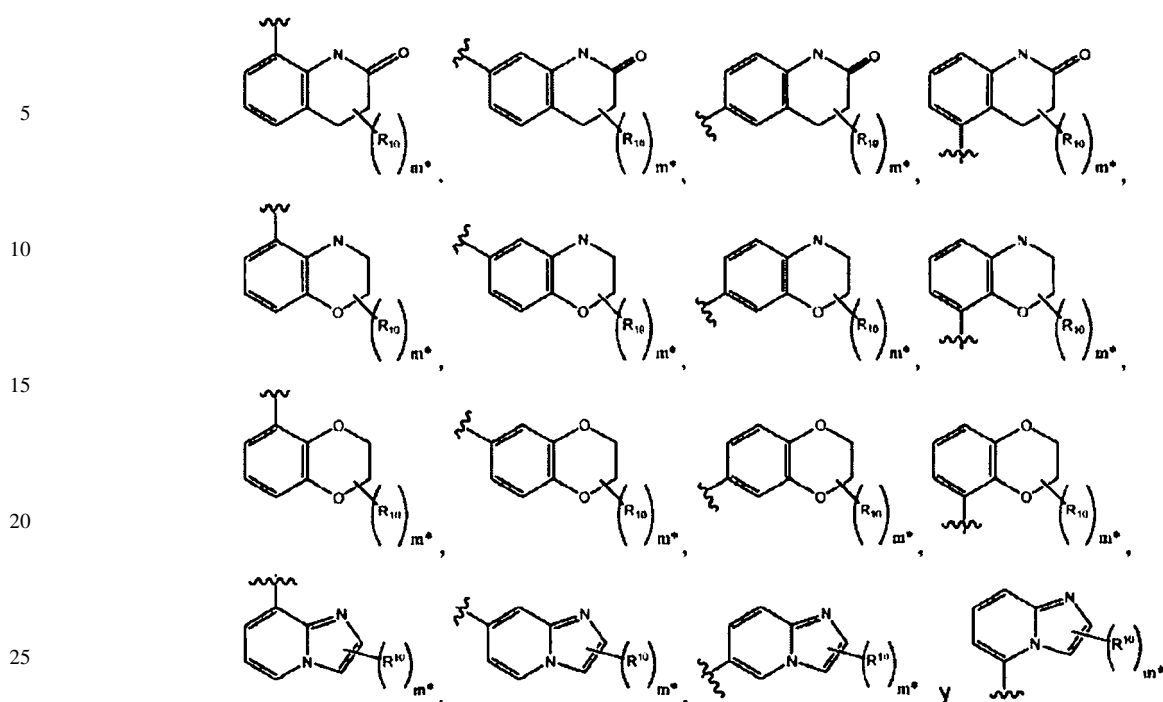


55



60

65



en los que  $m^*$  es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, según permite la valencia;

$R^{2b}$  y  $R^{2b+}$  son independientemente H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,  $-C(=O)R^4$ ,  $-C(=S)R^4$ ,  $-C(=O)OR^4$ ,  $-C(=S)OR^4$ ,  $-C(=O)NR^5R^{5a}$  o  $-C(=S)NR^5R^{5a}$ ; o

$R^{2b}$  y  $R^{2b+}$  pueden combinarse opcionalmente para formar un enlace, siempre que cuando no se forme tal enlace  $R^{2a}$  se limite a H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,  $-C(=O)R^4$ ,  $-C(=S)R^4$ ,  $-C(=O)OR^4$ ,  $-C(=S)OR^4$ ,  $-C(=O)NR^5R^{5a}$  y  $-C(=S)NR^5R^{5a}$ ; o

$R^{2b}$  y  $R^{2b+}$  pueden combinarse opcionalmente para formar un enlace, siempre que cuando no se forme tal enlace  $R^{2a}$  se limite a H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,  $-C(=O)R^4$ ,  $-C(=S)R^4$ ,  $-C(=O)OR^4$ ,  $-C(=S)OR^4$ ,  $-C(=O)NR^5R^{5a}$  y  $-C(=S)NR^5R^{5a}$ ;

$R^4$  se selecciona independientemente en cada caso de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y cicloalquilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente según permite la valencia con uno o más grupos  $R^{10}$ ;

$R^5$  y  $R^{5a}$  se seleccionan independientemente en cada caso de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido según permite la valencia con uno o más  $R^{10}$ ; o

$R^5$  y  $R^{5a}$  pueden combinarse para formar un anillo de heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  en cada caso es independientemente, halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,  $-(alquilen)_m-OR^4$ ,  $-(alquilen)_m-S(O)_vR^4$ ,  $-(alquilen)_m-NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-C(=O)R^4$ ,  $-(alquilen)_m-C(=S)R^4$ ,  $-(alquilen)_m-C(=O)OR^4$ ,  $-(alquilen)_m-OC(=O)R^4$ ,  $-(alquilen)_m-C(=S)OR^4$ ,  $-(alquilen)_m-C(=O)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-C(=S)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=O)R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=S)R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-OC(=O)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-OC(=S)NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-SO_2NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)SO_2R^4$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=O)OR^4$ ,  $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=S)OR^4$ , o  $-(alquilen)_m-N(R^5)SO_2R^4$ ;

en los que dichos grupos alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilo pueden estar además independientemente sustituidos con uno o más  $-(alquilen)_m-OR^4$ ,  $-(alquilen)_m-S(O)_vR^4$ ,  $-(alquilen)_m-NR^5R^{5a}$ ,  $-(alquilen)_m-C(=O)R^4$ ,

$-(\text{alquilen})_m-\text{C}(=\text{S})\text{R}^4$ ,  $-(\text{alquilen})_m-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $-(\text{alquilen})_m-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $-(\text{alquilen})_m-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^4$ ,  $-(\text{alquilen})_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-(\text{alquilen})_m-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-(\text{alquilen})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-(\text{alquilen})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{S})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-(\text{alquilen})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $-(\text{alquilen})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{S})\text{R}^4$ ,  $-(\text{alquilen})_m-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-(\text{alquilen})_m-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-(\text{alquilen})_m-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-(\text{alquilen})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $-(\text{alquilen})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ,  $-(\text{alquilen})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $-(\text{alquilen})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{S})\text{OR}^4$  o  $-(\text{alquilen})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^4$ ;

y además en los que cualquiera de dos grupos  $\text{R}^{10}$  unidos al mismo átomo o unidos a átomos adyacentes pueden combinarse para formar un sistema de anillo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

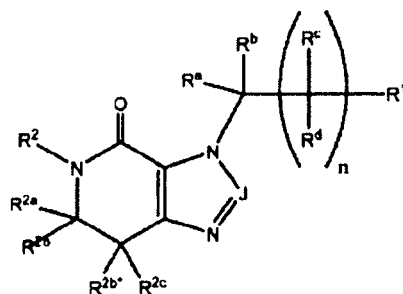
m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

v es 0, 1 ó 2;

$v^*$  es 1 ó 2.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula IA

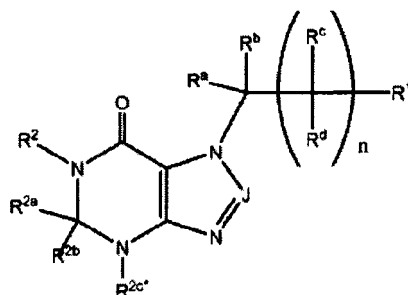


IA

o enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 2 o enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo, en el que J es N y  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{2c}$ ,  $\text{R}^{2b*}$  son H.

4. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula IB

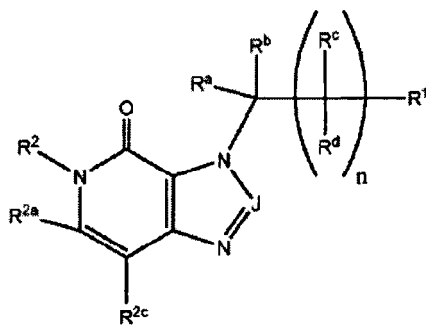


IB

o enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo.



5. Compuestos según la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula IC



IC

enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 5 o enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo, en el que  $R^{2a}$  y  $R^{2c}$  son H.

7. Compuesto según la reivindicación 1 o enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

5-fenil-3-(quinolin-6-ilmetil)-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

5-(3-metilisotiazol-5-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

5-(3-metilisotiazol-5-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(S)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(R)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(S)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(R)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(S)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(R)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

1-(1-(quinolin-6-il)etil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(S)-6-(3-metilisotiazol-5-il)-1-(1-(quinolin-6-il)etil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,

6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-(quinolin-6-il)etil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(S)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,

(S)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(R)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(S)-3-(1-(3-metoxiquinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(R)-3-(1-(3-metoxiquinolin-6-il)etil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(S)-5-(3,4-difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(R)-5-(3,4-difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(S)-5-(3,5-difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

(R)-5-(3,5-difluorofenil)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

## ES 2 376 404 T3

3-((3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)metil)-5-(tiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
5-((3,5-difluorofenil)-3-((3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
5 5-(3,5-difluorofenil)-3-((3-metoxiquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
(S)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(tiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
(R)-3-(1-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)etil)-5-(tiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
10 3-((3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)metil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
3-((3-metoxiquinolin-6-il)metil)-5-(3-metilisotiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
15 (S)-5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
(R)-5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
(S)-5-bencil-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
20 (R)-5-bencil-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
(S)-5-(5-metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
25 (R)-5-(5-metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,  
(S)-5-(4-metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona, y  
(R)-5-(4-metiltiofen-2-il)-3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona.

8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 5 junto con un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

9. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 5, para su uso en el tratamiento del cáncer o un trastorno proliferativo en un sujeto.

10. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en la reducción del tamaño del tumor en un sujeto.

11. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en la reducción de la metástasis en un tumor en un sujeto.