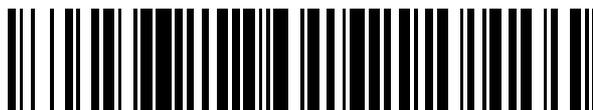


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 156**

51 Int. Cl.:

C07D 401/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07863182 .7**

96 Fecha de presentación: **19.12.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2125780**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Heterociclos sustituidos y métodos de uso**

30 Prioridad:

20.12.2006 US 876352 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

05.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

05.12.2012

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**BELLON, STEVEN;
BOOKER, SHON;
D'ANGELO, NOEL;
GERMAIN, JULIE;
HARMANGE, JEAN-CHRISTOPHE;
KIM, TAE-SEONG;
LEE, MATTHEW;
LIU, LONGBIN;
NORMAN, MARK H.;
RAINBEAU, ELIZABETH;
XI, NING y
XU, SHIMIN**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 392 156 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 sustituidos y métodos de uso

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

5 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-1R, 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 una tirosina cinasa receptora única que se ha mostrado 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 α de 50 kDa y una cadena β de 145 kDa unidas por enlaces 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 Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (también conocido como factor disperso, 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) and the c-Met Receptor, Goldberg and 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 y la capacidad de invasión de células de carcinoma, habiéndose implicado esta primera en la migración de células requerida para la metástasis. HGF también puede actuar como "factor disperso", una actividad que promueve la disociación de células endoteliales vasculares y epiteliales (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 del tumor (Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the c-Met Receptor, Goldberg and Rosen, eds., Birkhauser Verlag-Basel, 131-165 (1993)).

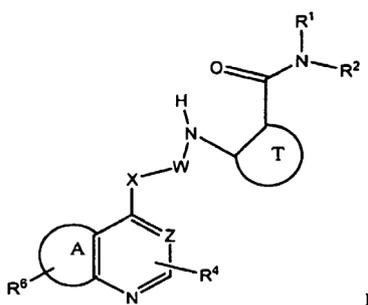
35 HGF y c-Met se expresan a niveles anómalamente altos en una gran variedad de tumores sólidos. Se han observado altos niveles de HGF y/o c-Met en tumores de hígado, mama, páncreas, pulmón, riñón, vejiga, ovario, cerebro, próstata, vesícula biliar y mieloma además de muchos otros. El papel de HGF/c-Met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

40 Un trabajo reciente sobre la relación entre la inhibición de angiogénesis y la supresión o reversión de la progresión del tumor muestra gran promesa en el tratamiento del cáncer (Nature, 390:404-407 (1997)), especialmente el uso de múltiples inhibidores de angiogénesis en comparación con el efecto de un inhibidor individual. La angiogénesis puede estimularse mediante HGF, así como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF).

45 La angiogénesis, el procedimiento de crear nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura existente, y la arteriogénesis, la remodelación de pequeños vasos para dar vasos conductores mayores, son ambos aspectos fisiológicamente importantes del crecimiento vascular en tejidos adultos. Estos procedimientos de crecimiento vascular se requieren para procesos beneficiosos tales como reparación tisular, cicatrización de heridas, recuperación de 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, determinadas formas de degeneración macular y determinadas patologías inflamatorias. La inhibición del crecimiento vascular en estos contextos también ha mostrado efectos beneficiosos en modelos animales preclínicos. Por ejemplo, la inhibición de angiogénesis bloqueando el 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 paño patológico en artritis reumatoide implica angiogénesis y podría bloquearse por inhibidores de la angiogénesis.

La capacidad de estimular el crecimiento vascular tiene posible utilidad para el tratamiento de patologías inducidas por isquemia tales como infarto de miocardio, enfermedad de arterias coronarias, enfermedad vascular periférica y

- accidente cerebrovascular. La creación de nuevos vasos y/o la expansión de pequeños vasos para dar tejidos isquémicos previene la muerte del tejido isquémico e induce la reparación tisular. Se saben que determinadas enfermedades están asociadas con la angiogénesis desregulada, por ejemplo neovascularización ocular, tal como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, tal como una enfermedad inflamatoria reumática o reumatoide, especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide), u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis postrasplante o arterial, endometriosis, y enfermedades neoplásicas, por ejemplo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias). El tratamiento de malaria y enfermedades virales relacionadas también puede medirse por HGF y cMet.
- 5
- 10 También se han observado niveles elevados de HGF y c-Met en entornos no oncológicos, 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 (Hepato $l.$, 13:734-750 (1991)) o suero (J. Biochem., 109:8-13 (1991)) de animales con daño hepático inducido experimentalmente. También se ha mostrado que HGF es mitógeno para determinados tipos celulares, incluyendo melanocitos, células tubulares renales, queratinocitos, determinadas 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 dado por supuesto que el proto-oncogén tanto de HGF como de c-Met desempeñan un papel en reacciones de la microglía con respecto a lesiones de SNC (Oncogene, 8:219-222 (1993)).
- 15
- 20 Las células de SCC metastáticas sobreexpresan c-Met y tienen tumorigénesis y metástasis *in vivo* potenciadas [G. Gong *et al.*, Oncogene, 23:6199-6208 (2004)]. C-Met se requiere para la supervivencia de células tumorales [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).
- 25 En vista del papel de HGF y/o c-Met en la potencialización o promoción de tales enfermedades o estados patológicos, sería útil tener medios para reducir sustancialmente o inhibir 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 angiogénesis tales como para el tratamiento del cáncer.
- 30 La solicitud WO 05/010005 de Sugem describe determinados compuestos de triazolotriazina que son inhibidores de c-met. La solicitud WO 83/00864 de Diamon Shamrock Corp. da a conocer determinados compuestos de triazolotriazina que son útiles como agentes antiinflamatorios. Las solicitudes EP 1481955 y US 2005/0261297 de Yamanouchi dan a conocer determinados compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno que son agentes terapéuticos que tienen un efecto estimulante de la formación ósea.
- Los compuestos de la presente invención son inhibidores de c-Met.
- 35 Una clase de compuestos útiles en el tratamiento del cáncer y angiogénesis se define por la fórmula I



enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos de los mismos en la que

A está ausente o se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

- 40 T es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o naftilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, $-(CR^aR^b)_n-SR^a$, $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^5$, o $-(CR^aR^b)_n-OR^a$;

n es 0, 1, 2 ó 3;

Z es N;

X es O, S, S(=O) o SO₂;

W es fenilo, benzomorfolinilo, heteroarilo que contiene nitrógeno de 6 miembros, cicloalquilo o alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno más grupos R^3 ;

R^a y R^b en cada caso son independientemente H, alquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alqueno y alquino;

5 R^1 y R^2 son cada uno independientemente

(1) H o

(2) arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilamino, alquilo, alqueno, o alquino, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ; o

10 (3) R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un anillo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ;

R^3 en cada caso es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo o haloalcoxilo;

15 R^4 es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de H, ciano, hidroxilo, halo, heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 , $-NR^aC(=O)NR^aR^5$, $-OC(=O)NR^aR^5$, $-NR^aC(=O)OR^5$, $-NR^aC(=O)R^5$, $-SO_2NR^aR^5$, $-SO_2R^5$, $-NR^aSO_2R^5$, $-NR^aR^5$, alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alcoxialquilo, fenilalquilo, heterocicloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alquilaminoaloxilo, arilalcoxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquilalcoxilo, heterociclo(hidroxi-alquilo), cicloalquil(hidroxi-alcoxilo), aril(hidroxi-alcoxilo), alcoxialcoxilo, ariloxialoxilo, heterocicloaloxialcoxilo, cicloalquiloxialcoxilo, ariloxilo, heterocicloaloxilo y cicloalquiloxilo;

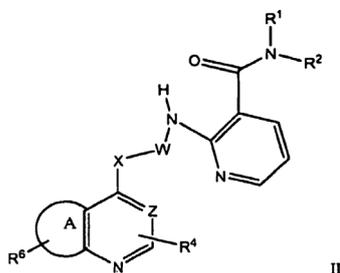
R^5 es H, alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alqueno, alquino y cicloalquilo;

20 alternativamente, cuando R^5 está unido a un átomo de nitrógeno junto con R^a , R^5 y R^a junto con el átomo de nitrógeno pueden combinarse para formar un anillo heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más grupos R^3 ;

25 R^6 es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de H, ciano, hidroxilo, halo, heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 , $-C(=O)NR^aR^5$, $-OC(=O)NR^aR^5$, $-NR^aC(=O)OR^5$, $-NR^aC(=O)R^5$, $-SO_2NR^aR^5$, $-SO_2R^5$, $-NR^aSO_2R^5$, $-NR^aR^5$, alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alcoxialquilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alquilaminoalcoxilo, arilalcoxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquilalcoxilo, heterociclo(hidroxi-alcoxilo), cicloalquil(hidroxi-alcoxilo), aril(hidroxi-alcoxilo), ariloxialcoxilo, heterocicloaloxialcoxilo, cicloalquiloxialcoxilo, ariloxilo, heterocicloaloxilo, cicloalquiloxilo, arilo y heteroarilo;

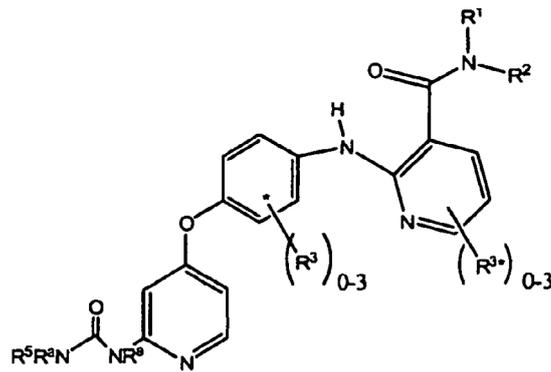
30 alternativamente cuando R^6 comprende un resto NR^aR^5 , R^a y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un anillo de 4 a 6 miembros.

Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula I incluyen compuestos en los que el anillo T es piridilo, especialmente los compuestos de fórmula II:



35 en la que el anillo de piridilo T está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, $-(CR^aR^b)_n-SR^a$, $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^5$ o $-(CR^aR^b)_n-OR^a$.

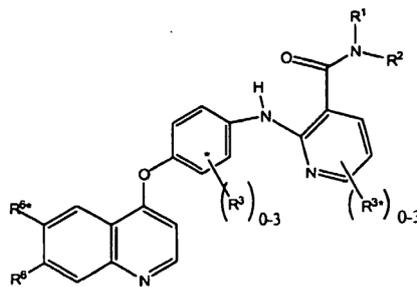
Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula II incluyen compuestos en los que W es fenilo y el anillo A está ausente. La invención también se refiere a compuestos de fórmula III



III

en la que R^{3*} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, $-(CR^aR^b)_n-SR^a$, $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^5$ o $-(CR^aR^b)_n-OR^a$, y en la que los grupos y sustituyentes restantes son tal como se definen en la fórmula II.

- 5 Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula II incluyen compuestos en los que W es fenilo y el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido. La invención también se refiere a compuestos de fórmula IV

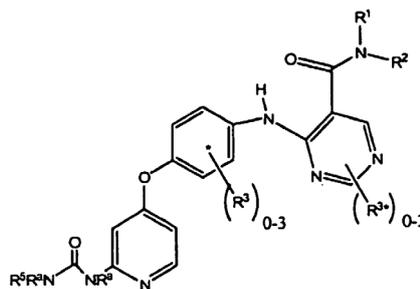


IV

en la que R^{3*} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, $-(CR^aR^b)_n-SR^a$, $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^5$ o $-(CR^aR^b)_n-OR^a$, y

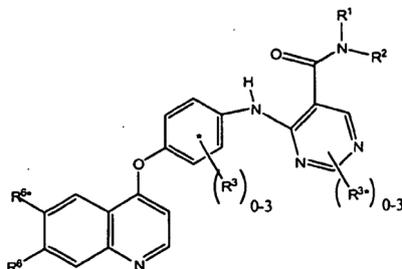
- 10 R^{6*} se selecciona de alcoxilo, haloalcoxilo, alquilaminoalcoxilo, arilalcoxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquilalcoxilo, heterociclo(hidroxi)alcoxilo, cicloalquil(hidroxi)alcoxilo, aril(hidroxi)alcoxilo, ariloxialcoxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquiloxialcoxilo, ariloxilo, heterocicloalcoxilo y cicloalquiloxilo, y en la que los grupos y sustituyentes restantes son tal como se definen en la fórmula II.

- 15 Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula I incluyen además compuestos en los que el anillo T es pirimidinilo, W es fenilo y el anillo A está ausente. La invención también se refiere a compuestos de fórmula V



en la que R^{3*} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, $-(CR^aR^b)_n-SR^a$, $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^5$ o $-(CR^aR^b)_n-OR^a$, y en la que los grupos y sustituyentes restantes son tal como se definen en la fórmula I.

- 5 Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula I incluyen además compuestos en los que el anillo T es pirimidinilo, W es fenilo y el anillo A es fenilo. La invención también se refiere a compuestos de fórmula VI

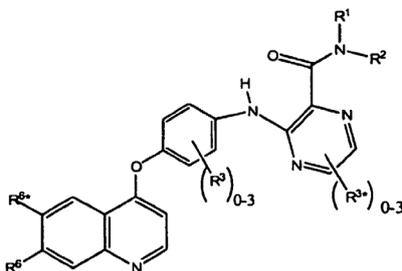


VI

en la que R^{3*} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, $-(CR^aR^b)_n-SR^a$, $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^5$ o $-(CR^aR^b)_n-OR^a$; y

- 10 R^{6*} se selecciona de alcoxilo, haloalcoxilo, alquilaminoalcoxilo, arilalcoxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquilalcoxilo, heterociclo(hidroxi)alcoxilo, cicloalquil(hidroxi)alcoxilo, aril(hidroxi)alcoxilo, ariloxialcoxilo, heterociclioxialcoxilo, cicloalquiloxialcoxilo, ariloxilo, heterociclioxilo y cicloalquioxilo, y en la que los grupos y sustituyentes restantes son tal como se definen en la fórmula I.

Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula I incluyen además los compuestos en los que el anillo T es pirazinilo, W es fenilo y el anillo A es fenilo. La invención también se refiere a compuestos de fórmula VII



VII

en la que R^{3*} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, $-(CR^aR^b)_n-SR^a$, $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^5$ o $-(CR^aR^b)_n-OR^a$; y

- 20 R^{6*} se selecciona de alcoxilo, haloalcoxilo, alquilaminoalcoxilo, arilalcoxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquilalcoxilo, heterociclo(hidroxi)alcoxilo, cicloalquil(hidroxi)alcoxilo, aril(hidroxi)alcoxilo, ariloxialcoxilo, heterociclioxialcoxilo, cicloalquiloxialcoxilo, ariloxilo, heterociclioxilo y cicloalquioxilo, y en la que los grupos y sustituyentes restantes son tal como se definen en la fórmula I.

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

- 25 La invención también se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto usando los compuestos anteriores.

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.

La invención también se refiere a un compuesto para su uso en la reducción de metástasis en un tumor en un sujeto, usando los compuestos anteriores.

- 30 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.

INDICACIONES

- Los compuestos de la presente invención serán útiles para, pero sin limitarse a, la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con angiogénesis. Los compuestos de la invención tienen actividad inhibitoria de c-Met. Los compuestos de la invención son útiles en la terapia como agentes antineoplásicos o para minimizar 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 vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, 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 células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mielóide (incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma y otros sarcomas, por ejemplo de tejidos blandos y de huesos); tumores del sistema nervioso periférico y central (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi).
- Preferiblemente, los compuestos son útiles para el tratamiento de neoplasia seleccionada de cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de mama.
- Los compuestos también serán útiles para el tratamiento de estados oftalmológicos tales como rechazo de injerto de cornea, neovascularización ocular, neovascularización retiniana 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 de huesos; y trastornos del sistema reproductor femenino tales como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de edema, y estados de hiperpermeabilidad vascular.
- Los compuestos de la invención son útiles en la terapia de enfermedades proliferativas. Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad reumática o reumatoide inflamatoria, especialmente de manifestaciones en el aparato locomotor, tales como diversas enfermedades reumatoides inflamatorias, especialmente poliartritis crónica incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil o artropatía psoriásica; síndrome paraneoplásico o enfermedades inflamatorias inducidas por tumor, efusiones turbias, colagenosis, tales como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia sistémica o colagenosis mixta; artritis postinfecciosa (en la que no puede encontrarse ningún organismo patógeno vivo en la parte afectada del cuerpo), espondilartrosis 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 sinovitis bursal y sinovitis purulenta, siempre que no sea inducida por cristales. Tal inflamación sinovial puede, por ejemplo, ser consecuencia de, o estar asociada con, enfermedad, por ejemplo artritis, por ejemplo osteoartritis, artritis reumatoide o artritis deformante. La presente invención puede aplicarse adicionalmente al tratamiento sistémico de la inflamación, por ejemplo enfermedades o estados inflamatorios, de las articulaciones o el aparato locomotor en la región de las inserciones tendinosas y vainas tendinosas. Tal inflamación puede, por ejemplo, ser consecuencia de, 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 miofascial y tendinosis. La presente invención puede aplicarse además especialmente al tratamiento de la inflamación, por ejemplo enfermedad o estado inflamatorio, de tejidos conjuntivos incluyendo dermatomiositis y miositis.
- Estos compuestos pueden usarse como agentes activos contra estados patológicos tales como artritis, aterosclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis de miocardio, estados colaterales cerebral y coronario, angiogénesis de extremidades isquémicas, cicatrización de heridas, úlcera péptica, enfermedades relacionadas con *Helicobacter*, fracturas, fiebre del 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 contra tumores sólidos, ascitis maligna, cánceres hematopoyéticos y trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia tiroidea (especialmente enfermedad de Grave) y quistes (tales como hipervascularidad de estroma ovárico, característica de síndrome de ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal)) ya que tales enfermedades requieren una proliferación de células de los vasos sanguíneos para el crecimiento y/o la metástasis.
- Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como agentes activos contra quemaduras, enfermedad pulmonar crónica, accidente cerebrovascular, pólipos, anafilaxia, inflamación alérgica y crónica, síndrome de hiperestimulación ovárica, edema cerebral asociado con tumor cerebral, edema cerebral o pulmonar inducido por alta altitud, traumatismo o hipoxia, edema ocular y macular, ascitis, y otras enfermedades en las que la hiperpermeabilidad vascular, efusiones, exudados, extravasación de proteínas o edema son una manifestación 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, promoción de proliferación estromal (por ejemplo fibrosis, cirrosis y síndrome del túnel carpiano).

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

10 Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados en los que se produce deposición de angiogénesis, edema o estroma no deseada en infecciones virales tales como herpes simple, herpes Zoster, 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 oclusiva crónica, asma y enfermedad reumática o reumatoide inflamatoria. Los compuestos también son útiles en la reducción de grasa subcutánea y para el tratamiento de la obesidad.

15 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, uveítis, vitritis, miopía, foveas del nervio óptico, desprendimiento retiniano crónico, complicaciones tras 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 carótida.

20 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, rhabdomyosarcomas, neuroblastoma, tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemia y linfoma, efusiones pericárdicas o pleurales inducidas por tumor y ascitis maligna.

25 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 de sangre en un tumor en un sujeto.

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

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

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

35 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, se entiende que también significa un compuesto, sal individual y similares.

DEFINICIONES

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

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

50 Tal como se usa en el presente documento "c-Met" se refiere al receptor para HGF. Esto incluye receptor purificado, fragmentos de receptor, fragmentos sintetizados químicamente de receptor, 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, "HGF" se refiere a factor de crecimiento de hepatocitos/factor disperso. Esto incluye factor de crecimiento de hepatocitos/factor disperso purificado, fragmentos de factor de crecimiento de hepatocitos/factor disperso, fragmentos sintetizados químicamente de factor de crecimiento de hepatocitos/factor disperso, derivados o versiones mutadas de factor de crecimiento de hepatocitos/factor disperso, y proteínas de fusión que comprenden factor de crecimiento de hepatocitos/factor disperso y otra proteína. "HGF" tal como se usa en el presente documento también incluye factor de crecimiento de hepatocitos/factor disperso aislado de especies distintas de seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento "c-Met" se refiere al receptor para HGF. Esto incluye receptor purificado, fragmentos de receptor, fragmentos sintetizados químicamente de receptor, 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, los términos "factor de crecimiento de hepatocitos" y "HGF" se refieren a un factor de crecimiento que tiene normalmente una estructura con seis dominios (dominios de tipo dedo, de Kringle 1, de Kringle 2, de Kringle 3, de Kringle 4 y serina proteasa). Los fragmentos de HGF constituyen HGF con menos dominios y las variantes de HGF pueden tener algunos de los dominios de HGF repetidos; se incluyen ambos si todavía conservan su capacidad respectiva de unirse a un receptor de HGF. Los términos "factor de crecimiento de hepatocitos" y "HGF" incluyen factor de crecimiento de hepatocitos de seres humanos ("huHGF") y de cualquier especie de mamífero no humano, y en particular HGF de rata. Los términos tal como se usa en el presente documento incluyen formas maduras, pre, pre-pro y pro, purificadas a partir de una fuente natural, sintetizada químicamente o producida de manera recombinante. HGF humano se codifica 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.* se diferencian en 14 aminoácidos. El motivo para las diferencias no está totalmente claro; el polimorfismo o los artefactos de clonación están entre las posibilidades. Los términos anteriores abarcan específicamente ambas secuencias. Se entenderá que existen variaciones alélicas naturales y pueden producirse entre individuos, tal como se demuestra por una o más diferencias de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de cada individuo. Los términos "factor de crecimiento de hepatocitos" y "HGF" incluyen específicamente el 5 huHGF delta tal como se da a conocer por Seki *et al.*, citado anteriormente.

Los términos "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 de los mismos que conservan la capacidad de unirse a HGF. Los términos "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 diversas formas como p190.sup.MET. La presente definición abarca específicamente formas solubles de receptor de HGF, y receptor de HGF a partir de fuentes naturales, producido sintéticamente *in vitro* u obtenido mediante manipulación genética incluyendo métodos de tecnología de ADN recombinante. Los fragmentos y variantes del receptor de HGF comparten preferiblemente al menos aproximadamente el 65% de homología de secuencia, y más preferiblemente al menos aproximadamente el 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 un crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Más particular los ejemplos de tales cánceres incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon y cáncer de cabeza y cuello. Aunque el término "cáncer" tal como se usa en el presente documento no se limita a una ninguna forma específica de la enfermedad, se cree que los compuestos para su uso de la invención serán particularmente eficaces para cánceres que se encuentran acompañados por niveles aumentados 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 un mamífero, incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En una realización preferida de la invención, el mamífero es un ser humano.

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

enfermedades.

El término "tratamiento" incluye tratamiento terapéutico así como tratamiento profiláctico (o bien prevenir el comienzo de trastornos totalmente o bien retrasar el comienzo de una fase preclínicamente evidente de trastornos en individuos).

5 Un "derivado farmacéuticamente aceptable" indica cualquier sal, éster de un compuesto de esta invención, o cualquier otro compuesto que tras la 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 de inhibir la angiogénesis.

10 La expresión "terapéuticamente eficaz" pretende cualificar la cantidad de cada agente, que logrará el objetivo de mejora en la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencia con respecto al tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que evita los efectos secundarios adversos normalmente asociados con terapias alternativas. Por ejemplo, los agentes terapéuticos neoplásicos eficaces prolongan la capacidad de supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento de células en rápida proliferación asociado con el neoplasma o provocan una regresión del neoplasma.

15 El término "H" indica un átomo de hidrógeno individual. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

20 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. Radicales alquilo más preferidos son radicales "alquilo inferior" 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. Incluso más preferidos son radicales alquilo inferior que tienen uno o dos átomos de carbono. El término "alquilenilo" abarca radicales alquilo divalente puente tales como metilenilo y etilenilo. El término "alquilo inferior sustituido con R²" no incluye un resto acetal.

25 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. Radicales alquenilo más preferidos son radicales "alquenilo inferior" que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los radicales alquenilo inferior más preferidos 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".

30 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. Radicales alquinilo más preferidos son radicales "alquinilo inferior" que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquinilo inferior que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen propargilo, butinilo y similares.

35 El término "halo" significa halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

40 El término "haloalquilo" abarca radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono de alquilo está sustituido con halo tal como se definió anteriormente. Específicamente se abarcan radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo o bien 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 halo o una combinación de diferentes radicales halo. "Haloalquilo inferior" abarca radicales que tienen 1-6 átomos de carbono. Incluso más preferidos son radicales haloalquilo inferior 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 reemplazados por átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

50 El término "hidroxialquilo" abarca radicales alquilo lineal o ramificado que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Radicales hidroxialquilo más preferidos son radicales "hidroxialquilo inferior" 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. Incluso más preferidos son radicales hidroxialquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono.

55 El término "alcoxilo" abarca radicales que contienen oxilo lineales o ramificados teniendo cada uno partes de alquilo de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Radicales alcoxilo más preferidos son radicales "alcoxilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Incluso más preferidos son radicales alcoxilo inferior que tienen de uno a tres

átomos de carbono. Los radicales alcoxilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de halo, tales como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales “haloalcoxilo”. Incluso más preferidos son radicales haloalcoxilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

5 El término “arilo”, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene de uno o dos anillos en el que tales anillos pueden estar unidos juntos de manera fusionada. El término “arilo” abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo. El arilo más preferido es fenilo. Dicho grupo “arilo” puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo y alquilamino inferior. Fenilo sustituido con $-O-CH_2-O-$ forma el sustituyente arilbenzodioxolilo.

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

15 Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; 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, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

Los ejemplos de radicales heterocíclicos insaturados, también denominados radicales “heteroarilo”, 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 heterociclilo (o heterociclo) también abarca radicales en los que radicales heterocíclicos están fusionados/condensados 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 azufre u oxígeno [por ejemplo benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo]. Los radicales heterocíclicos preferidos incluyen radicales fusionados o no fusionados de cinco a diez miembros. Ejemplos de radicales heteroarilo más preferidos incluyen quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, furilo y pirazinilo. Otros radicales heteroarilo preferidos son heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de azufre, nitrógeno y oxígeno, seleccionados de tienilo, furilo, pirrolilo, indazolilo, pirazolilo, oxazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piperidinilo y pirazinilo.

Los ejemplos particulares de heteroarilo que no contiene nitrógeno incluyen piranilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotienilo 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-azafluorenilo, 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-1 λ '-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo y similares.

El término “sulfonilo”, usado solo o junto con otros términos tales como alquilsulfonilo, indica respectivamente radicales divalentes $-SO_2-$.

Los términos “sulfamilo”, “aminosulfonilo” y “sulfonamidilo”, indica un radical sulfonilo sustituido con un radical amina, formando una sulfonamida ($-SO_2NH_2$).

El término “alquilaminosulfonilo” incluye “N-alquilaminosulfonilo” en el que radicales sulfamilo están sustituidos

independientemente con uno o dos radicales alquilo. Radicales alquilaminosulfonilo más preferidos son radicales "alquilaminosulfonilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son radicales alquilaminosulfonilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquilaminosulfonilo inferior incluyen N-metilaminosulfonilo y N-etilaminosulfonilo.

5 Los términos "carboxi" o "carboxilo", usados solos o con otros términos, tales como "carboxialquilo", indican $\text{-CO}_2\text{H}$.

El término "carbonilo", usado solo o con otros términos, tales como "aminocarbonilo", indica -(C=O)- .

El término "aminocarbonilo" indica un grupo amida de fórmula -C(=O)NH_2 .

10 Los términos "N-alquilaminocarbonilo" y "N,N-dialquilaminocarbonilo" indican radicales aminocarbonilo sustituidos independientemente con uno o dos radicales alquilo, respectivamente. Más preferidos son "alquilaminocarbonilo inferior" que tienen radicales alquilo inferior 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.

15 Los términos "heterociclilalquilenilo" y "heterociclilalquilo" abarcan radicales alquilo sustituidos con heterociclilo. Radicales heterociclilalquilo más preferidos 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. Incluso más preferidos son radicales heteroarilalquilenilo inferior que tienen partes de alquilo de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales tales como pirdilmetilo y tienilmetilo.

20 El término "aralquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con arilo. Radicales aralquilo preferidos son radicales "aralquilo inferior" que tienen radicales arilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son "fenilalquilenilo" unido a partes de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen bencilo, difenilmetilo y feniletilo. El arilo en dicho aralquilo puede estar adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxilo, halcoalquilo y haloalcoxilo.

25 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. Incluso más preferidos son radicales alquiltio inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Un ejemplo de "alquiltio" es metiltio ($\text{CH}_3\text{-}$).

El término "haloalquiltio" abarca radicales que contienen un radical haloalquilo, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Incluso más preferidos son radicales haloalquiltio inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Un ejemplo de "haloalquiltio" es trifluorometiltio.

30 El término "alquilamino" abarca "N-alquilamino" y "N,N-dialquilamino" en los que los grupos amino están sustituidos independientemente con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Radicales alquilamino más preferidos son radicales "alquilamino inferior" que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Incluso más preferidos son radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alquilamino adecuados puede ser mono o dialquilamino tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y similares.

35 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 arilo del radical.

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 con la parte de anillo heteroarilo del radical.

40 El término "aralquilamino" indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales aralquilo. Más preferidos son radicales fenil-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, tales como N-bencilamino. Los radicales aralquilamino pueden estar sustituidos adicionalmente con la parte de anillo arilo.

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

50 El término "aminoalquilo" abarca radicales alquilo lineal o ramificado que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales amino. Radicales aminoalquilo más preferidos son radicales "aminoalquilo inferior" 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. Incluso más preferidos son radicales aminoalquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono.

El término "alquilaminoalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con radicales alquilamino. Radicales alquilaminoalquilo más preferidos son radicales "alquilaminoalquilo inferior" que tienen radicales alquilo de uno a seis

átomos de carbono. Incluso más preferidos son radicales alquilaminoalquilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alquilaminoalquilo adecuados puede estar sustituidos con mono o dialquilo, tales como N- metilaminometilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietilaminometilo y similares.

5 El término "alquilaminoalcoxilo" abarca radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilamino. Radicales alquilaminoalcoxilo más preferidos son radicales "alquilaminoalcoxilo inferior" que tienen radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son radicales alquilaminoalcoxilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alquilaminoalcoxilo adecuados pueden estar sustituidos con mono o dialquilo, tales como N-metilaminoetoxilo, N,N-dimetilaminoetoxilo, N,N-dietilaminoetoxilo y similares.

10 El término "alquilaminoalcoxialcoxilo" abarca radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilaminoalcoxilo. Radicales alquilaminoalcoxialcoxilo más preferidos son radicales "alquilaminoalcoxialcoxilo inferior" que tienen radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son radicales alquilaminoalcoxialcoxilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alquilaminoalcoxialcoxilo adecuados pueden estar sustituidos mono o dialquilo, tales como N-metilaminometoxietoxilo, N-metilaminoetoxietoxilo, N,N-dimetilaminoetoxietoxilo, N,N-dietilaminometoximetoxilo y similares.

15 El término "carboxialquilo" abarca radicales alquilo lineal o ramificado que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales carboxilo. Radicales carboxialquilo más preferidos son radicales "carboxialquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y un radical carboxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen carboximetilo, carboxipropilo y similares. Incluso más preferidos son radicales carboxialquilo inferior que tienen de uno a tres grupos CH_2 .

20 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.

25 El término "aralquiltio" abarca radicales aralquilo tal como se describió anteriormente, unidos a un átomo de azufre divalente. Más preferidos son radicales fenil-aralquiltio C_1 - C_3 . 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. Ejemplos de tales radicales incluyen fenoxilo.

30 El término "aralcoxilo" abarca radicales aralquilo que contienen oxi unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. Radicales aralcoxilo más preferidos son radicales "aralcoxilo inferior" que tienen radicales fenilo opcionalmente sustituido 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.

35 El término "heteroarilalcoxilo" abarca radicales heteroarilalquilo que contienen oxi unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. Radicales heteroarilalcoxilo más preferidos son radicales "heteroarilalcoxilo inferior" que tienen radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos unidos a radical alcoxilo inferior tal como se describió anteriormente.

El término "cicloalquilo" incluye grupos carbocíclicos saturados. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen anillos C_3 - C_6 . Compuestos más preferidos incluyen ciclopentilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

40 El término "cicloalquilalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con cicloalquilo. Radicales cicloalquilalquilo preferidos son radicales "cicloalquilalquilo inferior" que tienen radicales cicloalquilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son "cicloalquilalquilo de 5-6 miembros" unidos a partes de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen ciclohexilmetilo. El cicloalquilo en dichos radicales puede estar adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxilo e hidroxilo.

45 El término "cicloalquenilo" incluye grupos carbocíclicos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono incluyendo compuestos "cicloalquildienilo". Los grupos cicloalquenilo preferidos incluyen anillos C_3 - C_6 . Compuestos más preferidos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo y cicloheptadienilo.

El término "que comprende" pretende ser abierto, incluyendo el componente indicado pero sin excluir otros elementos.

El término "fórmulas I a VII" incluye cualquier subfórmula.

50 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 de manera o bien aguda o bien

crónica de un estado patológico mediado por angiogénesis, incluyendo los descritos anteriormente. 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.

- 5 La presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I a VII en asociación con al menos un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

COMBINACIONES

- 10 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 combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones individuales que se administran al mismo tiempo o secuencialmente en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una composición individual.

- 15 Se pretende que la expresión “co-terapia” (o “terapia de combinación”), en la definición del uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, abarque la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y también se pretende que abarque la co-administración de estos agentes de manera sustancialmente simultánea, tal como en una cápsula individual que tiene una razón fijada de estos agentes activos o en cápsulas separadas múltiples para cada agente.

- 20 Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede realizarse junto 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.

- 25 Si se formula como una dosis fijada, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de fórmula I a VII también pueden administrarse secuencialmente con agentes citotóxicos o anticancerígenos conocidos cuando una formulación de combinación no es apropiada. La invención no se limita en la secuencia de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse o bien antes, de manera simultánea con o bien después de la administración del agente citotóxico o anticancerígeno conocido.

- 30 Actualmente, el tratamiento convencional de tumores primarios consiste en escisión quirúrgica seguida o bien de radiación o bien de quimioterapia administrada i.v. El régimen de quimioterapia 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 del cabello, neutropenia y similares.

- 35 Existe gran número de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se seleccionarán para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia farmacológica de combinación. Tales agentes antineoplásicos se dividen en varias categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferón y una categoría de diversos agentes.

- 40 Una primera familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos inhibidores de timidilato sintasa/de tipo antimetabolitos. Los agentes antineoplásicos antimetabolitos adecuados pueden seleccionarse del, pero sin limitarse al, grupo que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, ciclopentilcitosina, fosfato-estearato 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, norspermidina, 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.

- 50 Una segunda familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilantes. Los agentes antineoplásicos de tipo alquilantes adecuados pueden seleccionarse del, 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(Myrr)2, difenilespiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina Erba, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustina, Erbamont FCE-24517, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, Unimed G-6-M, Chinoin GYKI-17230, hepsulfam, ifosfamida, iproplatinato, lomustina, mafosfamida, mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxalipatinato, Upjohn PCNU, prednimustina, Proter PTT-119, ranimustina, semustina, SmithKline SK&F-

101772, Yakult Honsha SN-22, espiromustina, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplato y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Los agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados pueden seleccionarse del, 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, idarubicina, iludinas, kazusamicina, kesarirodinas, 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, neenactina, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindamicina-A, Tobishi RA-I, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, 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, tricozarina A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 y zorubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en una familia diversa de agentes antineoplásicos, incluyendo agentes que interaccionan con tubulina, inhibidores de la topoisomerasa II, inhibidores de la topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados del, pero sin limitarse al, grupo que consiste en α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonina, amonafida, anfetinilo, amsacrina, Angiostat, anquinomicina, antineoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, Henkel APD, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, bacarina, batracilina, benflurón, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantreno, Bristol-Myers BMY-40481, boro-10 de Vestar, 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, clanfenu, claviridena, ICN compuesto 1259, ICN compuesto 4711, Contrace, Yakult Honsha CPT-11, crisanol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, Merz D-609, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemina-B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, Tsumura EPMTc, las eptonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, Fujisawa FR-57704, nitrato de galio, genkwadafina, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolán NMF-5N, hexadecilfosfocolina, Green Cross HO-221, homoharringtonina, hidroxiurea, BTG ICRF-187, ilmofosina, 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, metilaniilinoacridina, Molecular Genetics MGI-136, minactivina, mitonafida, mitoquidona mopidamol, motretinida, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(retinoil)aminoácidos, Nisshin Flour Milling N-021, deshidroalaninas N-aciladas, nafazatom, Taisho NCU-190, derivado de nocodazol, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, octreotida, Ono ONO-112, oquizanocina, Akzo Org-10172, paclitaxel, pancreatistatina, pazeliptina, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipeico, porfirina de Efamol, probimano, procarbazona, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, 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, estripoldinona, 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, ukraina, Eastman Kodak USB-006, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vinriptol, vinzolidina, withanólidos e Yamanouchi YM-534.

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en co-terapias con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, trióxido arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina difitox, deslorelina, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxiluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenaco, 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 galio, gemcitabina, gemtuzumab

5 zogamicina, combinación de gimeracilo/oteracilo/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, fetoproteína alfa fetal humana, ácido ibandronico, 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, iobenguano, irinotecán, irsogladina, lanreótido, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinano, letrozol, interferón alfa de leucocitos, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario de apareamientos erróneos, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelin, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteína estimulante de la eritropoyesis novedosa, NSC 631570 octreotida, oprelvecina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidronico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, Picibanil, pirarubicina, anticuerpo policlonal de conejo antitimocitos, polietilenglicol interferón alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, retinamida RII, rituximab, romurtida, lexidronam de samario (153 Sm), sargramostim, sizofirán, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio 89, suramina, tasonermina, 15 tazaroteno, tegafur, temoporquina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomina, timalfasina, tirotrina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, estimalámero de zinostatina o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diazicuona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SDOI (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno de gastrina 17, 20 terapia génica con HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetán, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, AcM CA 125 (Biomira), AcM contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development), AcM contra HER-2 y Fc (Medarex), AcM 105AD7 idiopático (CRC Technology), AcM CEA idiopático (Trilex), AcM LYM-1-yodo 131 (Techniclone), AcM contra mucina epitelial polimórfica-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, motexafina gadolinio, 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, etil- 30 etiopurpurina de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra melanoma (New York University), vacuna contra melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna contra oncolisato de melanoma (New York Medical College), vacuna de lisados de células de melanoma viral (Royal Newcastle Hospital) o valsopodar.

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en co-terapias con inhibidores de VEGFR incluyendo

35 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-ilideno)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;
 40 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
 45 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;
 50 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-piridincarboxamida;
 2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
- 5 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-azetidilmetil)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;
- 10 2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometilfenil]-nicotinamida;
 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;
 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;
- 15 N-[4-(terc-butil)-3-(3-piperidilpropil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida;
 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.
- Otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patente pueden usarse en la terapia de
 combinación: US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US
 20 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
 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 antiangiogénico. Los agentes incluyen, pero no se limitan a, composiciones químicas
 25 preparadas sintéticamente *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígeno, radionúclidos, y combinaciones y
 conjugados de los mismos. Un agente puede ser agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más
 generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición del receptor o la
 enzima), y fomentar así la muerte celular o detención del crecimiento celular.
- Los agentes antitumorales a modo de ejemplo incluyen HERCEPTINTM (trastuzumab), que puede usarse para tratar
 30 cáncer de mama y otras formas de cáncer, y RITUXANTM (rituximab), ZEVALINTM (ibritumomab tiuxetán), y
 LYMPHOCIDETM (epratuzumab), que pueden usarse para tratar linfoma no de Hodgkin y otras formas de cáncer,
 GLEEVECTM que puede usarse para tratar leucemia mieloide crónica y tumores estromales gastrointestinales y
 BEXXARTM (yodo 131 tositumomab) que puede usarse para el tratamiento linfoma no de Hodgkin.
- Los agentes antiangiogénicos a modo de ejemplo incluyen ERBITUXTM (IMC-C225), agentes inhibidores de KDR
 35 (receptor del dominio cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígeno que se unen específicamente
 al receptor del dominio cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se
 unen específicamente a VEGF, o receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligando de los mismos) tales
 como AVASTINTM o VEGF-TRAPTM, y agentes anti-receptor de VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión
 40 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) tales como ABX-EGF (panitumumab),
 IRESSATM (gefitinib), TARCEVATM (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de
 unión a antígeno que se unen específicamente a los mismos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes
 45 inhibidores anti-Tie2 cinasa (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente
 a la misma). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes
 (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígeno o receptores solubles) que se unen específicamente a, e
 inhiben la actividad de, factores de crecimiento, tales como antagonistas del factor de crecimiento de hepatocitos
 (HGF, también conocido como factor disperso), y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen
 específicamente a su receptor "c-met".
- Otros agentes antiangiogénicos 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 a regiones de unión a antígeno, o antagonistas del receptor de TWEAK solubles; véase, Wiley, patente estadounidense n.º 6.727.225), dominio de desintegrina ADAM para antagonizar la unión de la integrina a sus ligandos (Fanslow *et al.*, publicación estadounidense n.º 2002/0042368), receptor anti-eph que se une específicamente y/o anticuerpos anti-efrina 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 miembros de la familia de las patentes de las mismas), y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos que se unen específicamente a 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 específicamente a las mismas).

Los agentes antiangiogénicos/antitumorales adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE.UU.); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, documento EPO 770622); pegaptanib octasódico (Gilead Sciences, EE.UU.); alfastatina (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:agente 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 de fibrinógeno-E (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 (Lane Labs, EE.UU.); Tz-93 (Tsumura, Japón); TAN-1120 (Takeda, Japón); FR-111142 (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor de plaquetas 4 (RepliGen, EE.UU., documento EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (Borean, Dinamarca); terapia contra el cáncer (University of South Carolina, 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 (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); inhibidor de la angiogénesis (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF (Regeneron, EE.UU.); agente antiangiogénico derivado de rBPI 21 y BPI (XOMA, EE.UU.); PI 88 (Progen, Australia); cilengitida (pINN) (Merck KGaA, German; 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 (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); ATN 161 (Attenuon, EE.UU.); angiostatina (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); 2-metoxiestradiol (Boston Childrens Hospital, 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.); xantorizol (Yonsei University, Corea del Sur); vacuna, basada en gen, VEGF-2 (Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); SPV5,2 (Supratek, Canadá); SDX 103 (University of California at San Diego, EE.UU.); PX 478 (ProlX, EE.UU.); metastatina (EntreMed, EE.UU.); trononina I (Harvard University, EE.UU.); SU 6668 (SUGEN, EE.UU.); OXI 4503 (OXIGENE, EE.UU.); o-guanidinas (Dimensional Pharmaceuticals, EE.UU.); motuporamina C (British Columbia University, Canadá); CDP 791 (Celltech Group, RU); atiprimod (pINN) (GlaxoSmithKline, RU); E 7820 (Eisai, Japón); CYC 381 (Harvard University, EE.UU.); AE 941 (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis (EntreMed, EE.UU.); inhibidor del activador del plasminógeno de urocinasa (Dendreon, EE.UU.); oglufanida (pINN) (Melmotte, EE.UU.); inhibidores de HIF-1alfa (Xenova, RU); CEP 5214 (Cephalon, EE.UU.); BAY RES 2622 (Bayer, Alemania); angiocidina (InKine, EE.UU.); A6 (Angstrom, EE.UU.); KR 31372 (Korea Research Institute of Chemical Technology, 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 (GlaxoSmithKline, RU); KRN 633 (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol (EntreMed, EE.UU.); anginex (Maastricht University, Países Bajos, y Minnesota University, EE.UU.); ABT 510 (Abbott, EE.UU.); AAL 993 (Novartis, Suiza); VEGI (ProteomTech, EE.UU.); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (National Institute on Aging, EE.UU.); SU 11248 (Pfizer, EE.UU. y SUGEN EE.UU.); ABT 518 (Abbott, EE.UU.); YHI 6 (Yantai Rongchang, China); S-3APG (Boston Childrens Hospital, EE.UU. y EntreMed, EE.UU.); AcM, KDR (ImClone Sistemas, EE.UU.); AcM, alfa5 beta (Protein Design, EE.UU.); inhibidor de KDR cinasa (Celltech Group, RU, y Johnson & Johnson, EE.UU.); GFB 116 (South Florida University, EE.UU. y Yale University, EE.UU.); CS 706 (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4 (Arizona State University, EE.UU.); condroitinasa AC (IBEX, Canadá); BAY RES 2690 (Bayer, Alemania); AGM 1470 (Harvard University, EE.UU., Takeda, Japón, y TAP, EE.UU.); AG 13925 (Agouron, EE.UU.); tetratiomolibdato (University of Michigan, EE.UU.); GCS 100 (Wayne State University, EE.UU.) CV 247 (Ivy Medical, RU); CKD 732 (Chong Kun Dang, Corea del Sur); AcM, factor de crecimiento del endotelio vascular (Xenova, RU); irsogladina (INN) (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577 (Aventis, Francia); WX 360 (Wilex, Alemania); escualamina (pINN) (Genaera, EE.UU.); RPI 4610 (Sirna, EE.UU.); terapia contra el cáncer (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa (InSight, Israel); KL 3106 (Kolon, Corea del Sur); Honokiol (Emory University, 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 cadherina-2 (ImClone Systems, EE.UU.); vasostatina (National Institutes of Health, EE.UU.); vacuna, Flk-1 (ImClone Systems, EE.UU.); TZ 93 (Tsumura, Japón); tumstatina (Beth Israel Hospital, EE.UU.); FLT 1 soluble truncado (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1) (Merck & Co, EE.UU.); ligandos de Tie-2 (Regeneron, EE.UU.); e inhibidor de trombospondina 1 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, EE.UU.).

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como antagonistas de VEGF, otros inhibidores de cinasas incluyendo inhibidores de p38, inhibidores de KDR, inhibidores de EGF e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de proteasas de la metalomatrix (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, AINE o inhibidores de $\alpha_v\beta_3$.

La presente invención comprende procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmulas I a VII. También se incluyen en la familia de los compuestos de fórmula I a VII las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales usadas comúnmente 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. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmulas I a VII pueden prepararse 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 las clases alifática, cicloalifática, aromática, arilalifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica 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, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, pivalico, propiónico, succínico, tartárico, tiocianico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmulas I a VII 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-etilpiperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etilmorfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas de estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, la base o ácido apropiado con el compuesto de fórmulas I a VII. Cuando un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, un compuesto de fórmulas I a VII también puede formar sales internas.

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse según los siguientes procedimientos de los esquemas 1-10, en los que los sustituyentes son tal como se definen por las fórmulas I a VII anteriores, excepto cuando se indica adicionalmente.

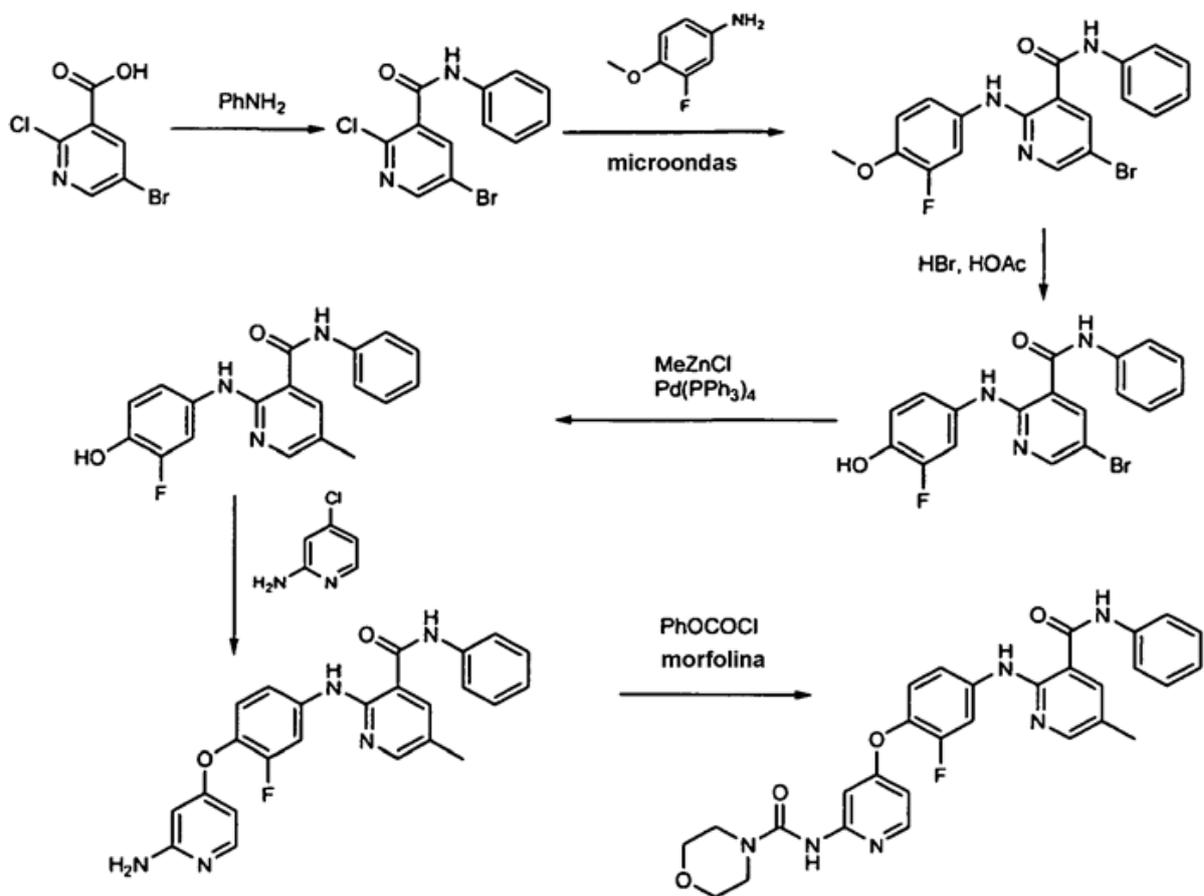
Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva:

40	HOAc	-	ácido acético
	MeCN, CH ₃ CN	-	acetonitrilo
	NH ₃	-	amoníaco
	NH ₄ Cl	-	cloruro de amonio
	Ar	-	argón
45	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 ₂ (dba) ₃	-	bis(dibencilidenacetona)paladio
	BINAP	-	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
50	TEAC	-	bis(tetra-etilamonio)carbonato
	BBr ₃	-	tribromuro de boro

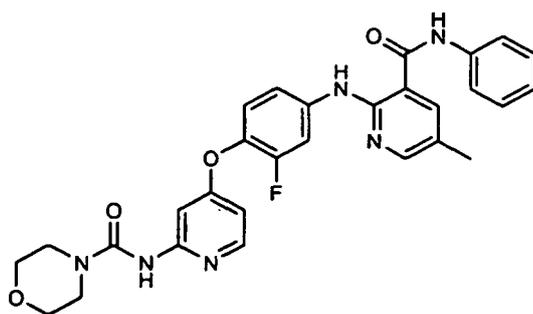
	BSA	-	albúmina sérica bovina
	Br ₂	-	bromo
	BOC	-	butiloxicarbonilo
	Cs ₂ CO ₃	-	carbonato de cesio
5	CHCl ₃	-	cloroformo
	CDCl ₃	-	cloroformo deuterado
	Cu	-	cobre
	CuI	-	yoduro de cobre (I)
	Et ₂ O	-	dietil éter
10	DBU	-	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DIBAL	-	hidruro de diisobutilaluminio
	DIAD	-	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIEA	-	diisopropiletilamina
	DMF	-	dimetilformamida
15	DMAP	-	4-dimetilaminopiridina
	DMSO	-	dimetilsulfóxido
	EDC, EDCI	-	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	dppa	-	difenilfosforilazida
	EtOAc	-	acetato de etilo
20	FBS	-	suero fetal bovino
	g	-	gramo
	h	-	hora
	HBr	-	ácido bromhídrico
	HCl	-	ácido clorhídrico
25	HOBt	-	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	H ₂	-	hidrógeno
	H ₂ O ₂	-	peróxido de hidrógeno
	Fe	-	hierro
	LiHMDS	-	bis(trimetilsilil)-amida de litio
30	LDA	-	diisopropilamida de litio
	MCPBA	-	ácido meto-cloroperbenzoico
	MgSO ₄	-	sulfato de magnesio
	MeOH, CH ₃ OH	-	metanol
	MeI	-	yoduro de metilo
35	CH ₂ Cl ₂ , DCM	-	cloruro de metileno
	NMP	-	N-metilpirrolidinona
	ML, ml	-	mililitro

	N_2	-	nitrógeno
	Pd/C	-	paladio sobre carbono
	$Pd(OAc)_2$	-	acetato de paladio
	$Pd(OH)_2$	-	hidróxido de paladio
5	$Pd(PPh_3)_4$	-	tetrakis(trifenilfosfino)paladio
	$Pd(dppf)Cl_2$	-	cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio
	PBS	-	solución salina tamponada con fosfato
	$POCl_3$	-	oxicloruro de fósforo
	K_2CO_3	-	carbonato de potasio
10	KOH	-	hidróxido de potasio
	TA	-	temperatura ambiente
	$NaHCO_3$	-	bicarbonato de sodio
	$NaBH_4$	-	borohidruro de sodio
	$NaBH_3CN$	-	cianoborohidruro de sodio
15	$NaOtBu$	-	terc-butóxido de sodio
	NaOH	-	hidróxido de sodio
	$NaClO_2$	-	clorito de sodio
	NaCl	-	cloruro de sodio
	$NaHPO_4$	-	bifosfato de sodio
20	NaH	-	hidruro de sodio
	NaI	-	yoduro de sodio
	Na_2SO_4	-	sulfato de sodio
	TBTU	-	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	THF	-	tetrahidrofurano
25	Et_3N , TEA	-	triethylamina
	TFA	-	ácido trifluoroacético
	$P(t-bu)_3$	-	tri(terc-butil)fosfina
	H_2O	-	agua

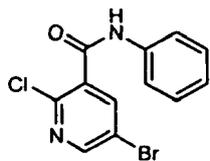
Esquema general A



Ejemplo 1



N-(4-(2-fluoro-4-(5-metil-3-(fenilcarbamoil)piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida



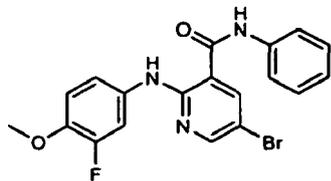
5

Etapa 1. 5-bromo-2-cloro-N-fenilnicotinamida

Se disolvieron ácido 5-bromo-2-cloronicotínico (8,157 g, 34 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (6,94 g, 36 mmol) en DCM (200 ml) y se añadieron trietilamina (5,3 ml, 38 mmol) y anilina (3,5 ml, 38 mmol). Se agitó la reacción bajo nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió más anilina (1,5 ml, 16 mmol) la mañana siguiente y se continuó la agitación. Cuando el análisis de CL-EM indicó la formación del producto, se extinguió la reacción con agua (150 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con

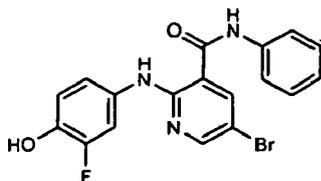
10

DCM. Se lavaron los extractos orgánicos con HCl 1 N (2 x 50 ml), bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). Entonces se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre un filtro de gel de sílice (~3 pulgadas, DCM/MeOH 50:1 -> 30:1) para proporcionar la 5-bromo-2-cloro-N-fenilnicotinamida deseada (2,85 g, 9,15 mmol, 26%). EM (ESI pos. ion) m/z: 311 (MH+, ⁷⁹Br), 313 (MH+, ⁸¹Br). Masa exacta calculada para C₁₂H₈BrClN₂O: 310 (⁷⁹Br), 312 (⁸¹Br).



Etapa 2. 5-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenilamino)-N-fenilnicotinamida

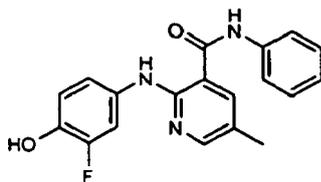
Se suspendieron 5-bromo-2-cloro-N-fenilnicotinamida (224 mg, 719 μmol) y 3-fluoro-4-metoxibencenoamida (316,7 mg, 2244 μmol) en alcohol isoamílico (1,5 ml) en un recipiente de reacción de microondas que se selló. Se calentó este recipiente en el microondas Biotage Initiator a 200°C durante 20 minutos, con 45 segundos de agitación previa y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se repitió este procedimiento usando 5-bromo-2-cloro-N-fenilnicotinamida (810 mg, 2,60 mmol) y 3-fluoro-4-metoxibencenoamida (1,092 g, 7,74 mmol) y alcohol isoamílico (7,5 ml) y después se repitió una tercera vez con 5-bromo-2-cloro-N-fenilnicotinamida (1,643 g, 5,28 mmol), 3-fluoro-4-metoxibencenoamida (2,285 g, 16 mmol) y alcohol isoamílico (10 ml). Se combinaron estos tres conjuntos de reacción, se concentraron, se trataron con Et₂O y se filtraron. Se lavó el sólido con Et₂O y se concentró el filtrado y se purificó sobre un filtro de gel de sílice (~3 pulgadas, DCM) para proporcionar la 5-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenilamino)-N-fenilnicotinamida deseada (3,49 g, 8,39 mmol, rendimiento del 75%). EM (ESI pos. ion) m/z: 416 (EM+, ⁷⁹Br), 418 (MH+, ⁸¹Br). Masa exacta calculada para C₁₉H₁₅BrFN₃O₂: 415 (⁷⁹Br), 417 (⁸¹Br).



Etapa 3. 5-bromo-2-(3-fluoro-4-hidroxifenilamino)-N-fenilnicotinamida

Se suspendió 5-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenilamino)-N-fenilnicotinamida (657 mg, 1578 μmol) en HOAc (1 ml) y se añadió ácido bromhídrico (48%, 3,1 ml, 57087 μmol). Se equipó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite precalentado (115°C - 120°C) y se agitó. Cuando la CL-EM indicó que el material de partida se había consumido, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se ajustó el pH de la fase acuosa a 5, en primer lugar con NaOH 5 N y después con HCl acuoso al 10%.

Se repitió este procedimiento con 5-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenilamino)-N-fenilnicotinamida (2,78 g, 6,7 mmol), HOAc (7 ml) y ácido bromhídrico (48%, 23 ml, 424 mmol). Se combinaron ambas reacciones y se aumentó el pH de la fase acuosa hasta por encima de 12 y después se lavó con DCM. Después se disminuyó el pH de la fase acuosa hasta 6 con HCl concentrado y se extrajo la fase acuosa con DCM / MeOH 10:1. Se combinaron los extractos orgánicos y se concentraron para proporcionar la 5-bromo-2-(3-fluoro-4-hidroxifenilamino)-N-fenilnicotinamida deseada (2,45 g, 6,10 mmol, pureza del 70%, rendimiento del 52%). EM (ESI pos. ion) m/z: 402 (MH+, ⁷⁹Br), 404 (MH+, ⁸¹Br). Masa exacta calculada para C₁₈H₁₃BrFN₃O₂: 401 (⁷⁹Br), 403 (⁸¹Br).

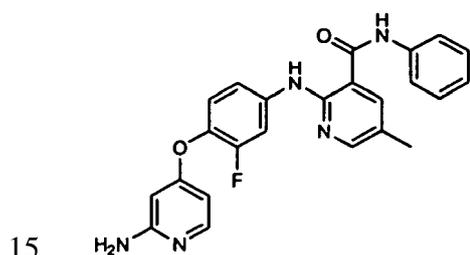


Etapa 4. 2-(3-fluoro-4-hidroxifenilamino)-5-metil-N-fenilnicotinamida

Se disolvieron 5-bromo-2-(3-fluoro-4-hidroxifenilamino)-N-fenilnicotinamida (57,8 mg, 144 μmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (19,2 mg, 17 μmol) en THF (1,5 ml) y se añadió cloruro de metilzinc (0,18 ml, ~2 M en THF, 360 μmol). Se equipó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite precalentado (70 C) y se agitó bajo nitrógeno. Tras 30 minutos, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se extinguió con cloruro de amonio saturado (1 ml) y EDTA 0,5 M (1 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche.

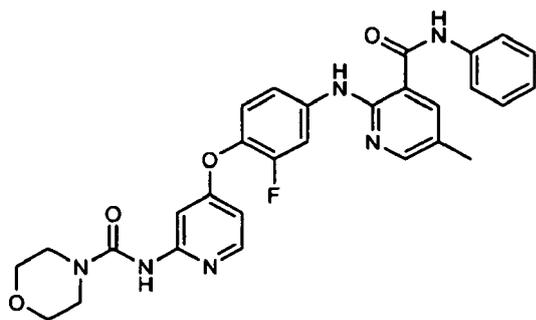
5 En un matraz separado, se disolvieron 5-bromo-2-(3-fluoro-4-hidroxifenilamino)-N-fenilnicotinamida (1,71 g, 4,25 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (445 mg, 0,385 mmol) en THF (20 ml) y se añadió cloruro de metilzinc (5,5 ml, ~ 2 M en THF, 11 mmol) mediante jeringuilla. Se equipó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite precalentado (70°C - 81°C) y se agitó bajo nitrógeno. Tras 2 horas y 20 minutos, se añadieron más Pd(PPh₃)₄ (331 mg, 0,286 mmol) y cloruro de metilzinc (4,1 ml, ~2 M en THF, 8,2 mmol) y se continuó la agitación a 70°C durante otra hora. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se extinguió con cloruro de amonio saturado (15 ml) y EDTA 0,5 M (20 ml).

10 Se combinaron ambas reacciones, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc una vez. Después, se lavó la fase orgánica con NaOH 1 N y después con NaOH 5 N. Se combinaron los lavados acuosos (con pH de 12) y se lavaron con DCM. Después, se ajustó el pH de la fase acuosa a aproximadamente 8 con HCl concentrado y después se extrajo con DCM y DCM / MeOH 10:1. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se filtraron a través de gel de sílice (~ 2 pulgadas, EtOAc) para proporcionar una mezcla de la 2-(3-fluoro-4-hidroxifenilamino)-5-metil-N-fenilnicotinamida deseada y el correspondiente análogo des-metilo. Se llevó esta mezcla a la siguiente etapa.



Etapa 5. 2-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-5-metil-N-fenilnicotinamida

20 Se disolvieron 365 mg de una mezcla de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenilamino)-5-metil-N-fenilnicotinamida y el análogo des-metilo y 4-cloropiridin-2-amina (264 mg, 2054 μmol) en NMP (5,0 ml) y se añadió trietilamina (0,75 ml, 5381 μmol). Se equipó el matraz con un condensador de reflujo, se colocó en un baño de aceite precalentado (185°C - 190°C) y se agitó bajo argón. Tras aproximadamente 22 horas, se añadieron más 4-cloropiridin-2-amina (250 mg, 1,95 mmol), DMAP (171 mg, 1,40 mmol), trietilamina (0,30 ml, 4,1 mmol) y NMP (1 ml) y se continuó la agitación a 190°C durante otro día. Entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se extinguió con agua (20 ml). Se decantó el agua y se recogió el sólido residual con DCM y MeOH, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (DCM / MeOH 50:1 -> 25:1 -> DCM / amoniaco 2 N en MeOH 15:1) para proporcionar el análogo de 2-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-5-metil-N-fenilnicotinamida deseado con el análogo des-metilo. Se llevó esta mezcla a la última etapa.



Etapa 6. N-(4-(2-fluoro-4-(5-metil-3-(fenilcarbamoil)piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida

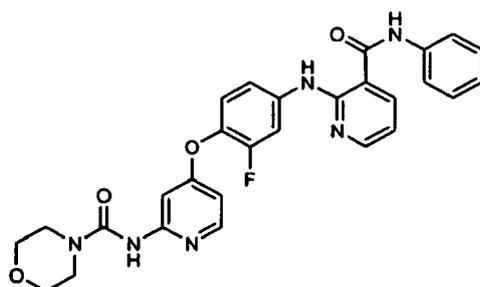
30 Se disolvieron 264 mg de una mezcla de 2-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-5-metil-N-fenilnicotinamida y el análogo des-metilo en THF (4,9 ml) y trietilamina (0,20 ml, 1,4 mmol) y después se añadió cloroformiato de fenilo (0,16 ml, 1,3 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente y después se añadió morfolina (0,60 ml, 6,90 mmol) tras 30 minutos. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche y después se añadió más morfolina (0,45 ml, 5,2 mmol) y se equipó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite y se calentó hasta 70°C.

35 Tras aproximadamente 1 hora, se extinguió la reacción con cloruro de amonio saturado (10 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 15 ml) y se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre una columna de gel de sílice (DCM / amoniaco 2 N en MeOH 20:1 -> 15:1 -> 10:1). Se recogieron fracciones con producto, se concentraron y se purificaron en HPLC (MeCN / agua con TFA al 0,1% 10% -> 95%). Se recogieron las fracciones que contenían el compuesto deseado, se concentraron parcialmente y después se extrajeron con DCM y DCM / MeOH. Se combinaron estos extractos, se concentraron y se purificaron en HPLC (MeCN / agua con TFA al 0,1% 10% -> 95% a lo largo de 40

minutos). De nuevo, se recogieron las fracciones con producto, se concentraron parcialmente y se extrajeron con DCM. Se combinaron estos extractos orgánicos y se concentraron para proporcionar la N-(4-(2-fluoro-4-(5-metil-3-(fenilcarbamoil)piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida deseada (28,1 mg, 0,0518 mmol). EM (ESI pos. ion) m/z: 543 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₇FN₆O₄: 542. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 11,70 (s a, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 13,2 Hz, 3,0 Hz, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,12 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 4H), 3,62 - 3,57 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

5

Ejemplo 2



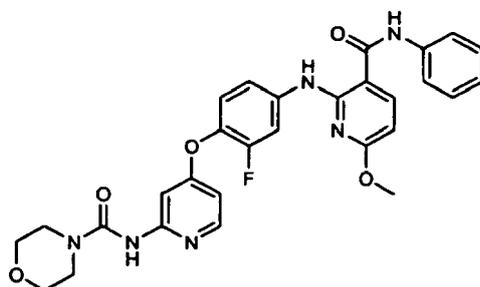
10

N-(4-(2-fluoro-4-(3-(fenilcarbamoil)piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida.

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 529 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₅FN₆O₄: 528. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 11,67 (s a, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 5,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 14,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 2H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,14 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,0 Hz, 5,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 6,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 4H), 3,62 - 3,57 (m, 4H).

15

Ejemplo 3

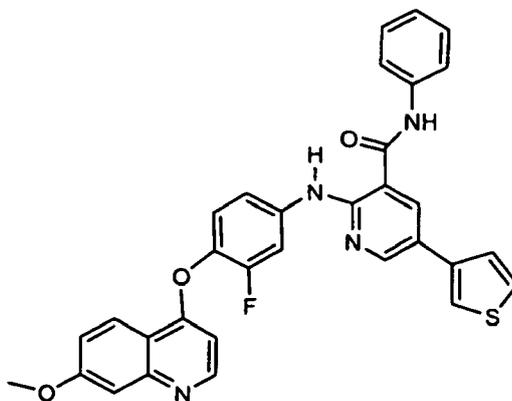


N-(4-(2-fluoro-4-(6-metoxi-3-(fenilcarbamoil)piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida.

20

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 559 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₇FN₆O₅: 558.

Ejemplo 4

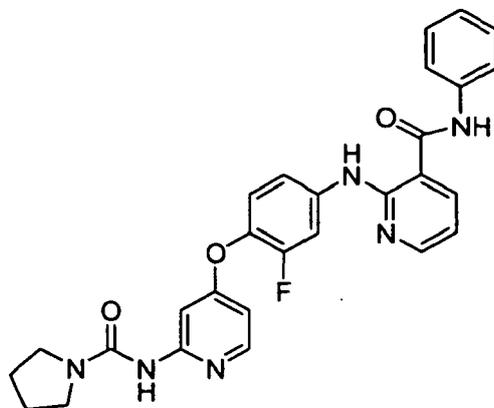


2-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolín-4-iloxi)fenilamino)-N-fenil-5-(tiofen-3-il)nicotinamida.

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos.

ion) m/z: 563 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₂₃FN₄O₃S: 562.

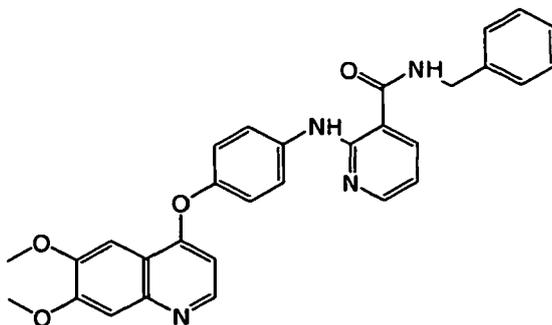
Ejemplo 5



2-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenilamino)-N-fenilnicotinamida.

- 5 Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI Pos. ion) m/z: 513 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₅FN₆O₃: 512. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,82 (s, 4H), 3,29 (t, J=6,36 Hz, 4H), 6,55 (dd, J=5,77, 2,27 Hz, 1H), 6,65 (dd, J=7,67, 4,75 Hz, 1H), 6,90-6,99 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,30 (t, J=7,75 Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,18 Hz, 2H), 7,63 (d, J=1,75 Hz, 1H), 7,87-8,01 (m, 3H), 8,23 (d, J=4,38 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,64 (s, 1H).

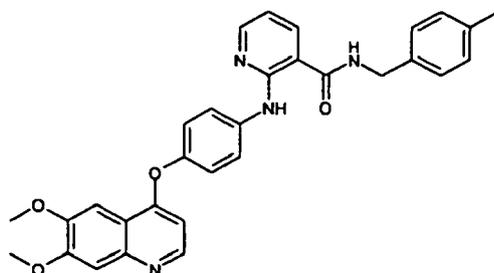
10 Ejemplo 6



N-bencil-2-(4-(6,7-dimetoxiquinolín-4-iloxi)fenilamino)nicotinamida.

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI Pos. ion) m/z: 507 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₆N₄O₄: 506.

Ejemplo 7

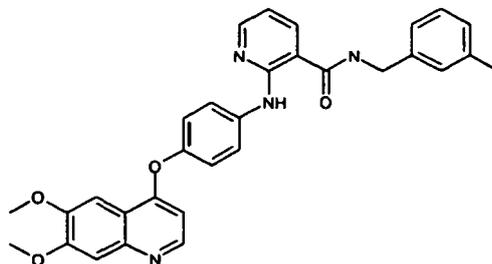


15

N-(4-metilbencil)-2-(4-(6,7-dimetoxiquinolín-4-iloxi)fenilamino)nicotinamida.

- 20 Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 521 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₈N₄O₄: 520. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,64 (s, 1H), 8,47-8,48 (d, J = 5,43 Hz, 1H), 8,34-8,36 (dd, J₁ = 4,74 Hz, J₂ = 1,71 Hz, 1H), 7,81-7,84 (d, J = 8,84 Hz, 2H), 7,70-7,73 (dd, J₁ = 7,71 Hz, J₂ = 1,64 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,26-7,28 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,70-6,73 (dd, J₁ = 7,71 Hz, J₂ = 4,80, 1H), 6,54-6,55 (d, J = 5,43 Hz, 1H), 6,47-6,49 (t a, J = 4,42 Hz, 1H), 4,61-4,62 (d, J = 5,43, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

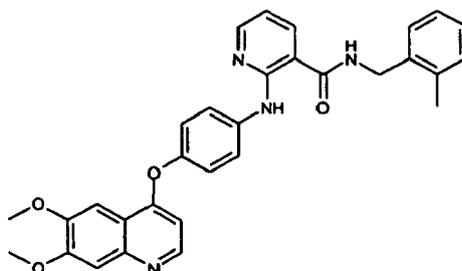
Ejemplo 8



N-(3-metilbencil)-2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)-nicotinamida.

5 Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z 521 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₈N₄O₄: 520. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,67 (s, 1H), 8,47-8,48 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 8,35-8,36 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 7,82-7,85 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,76-7,78 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 4H), 6,69-6,74 (m, 2H), 6,53-6,55 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 4,62-4,63 (d, J = 5,13 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).

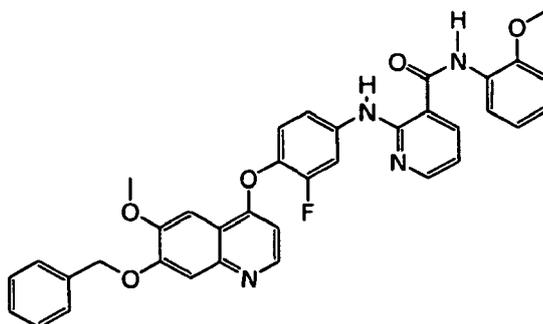
Ejemplo 9



N-(2-metilbencil)-2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)-nicotinamida.

10 Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 521 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₈N₄O₄: 520. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,02 (s, 1H), 9,24-9,27 (t, J = 5,50 Hz, 1H), 8,46-8,47 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 8,34-8,35 (m, 1H), 8,21-8,24 (dd, J₁ = 7,88 Hz, J₂ = 1,65 Hz, 1H), 7,81-7,84 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 5H), 6,89-6,92 (dd, J₁ = 7,70 Hz, J₂ = 4,77 Hz, 1H), 6,45-6,46 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 4,49-4,51 (d, J = 5,87 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

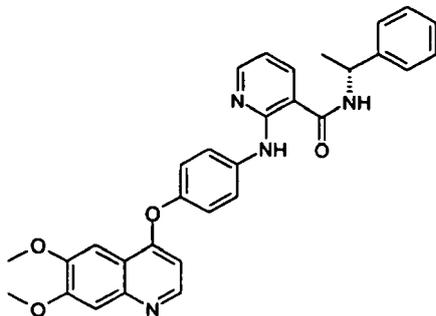
Ejemplo 10



2-(4-(7-(benciloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-N-(2-metoxifenil)nicotinamida.

20 Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI Pos. ion) m/z: 617 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₆H₂₉FN₄O₅: 616.

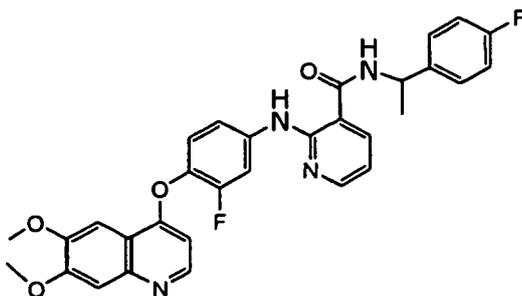
Ejemplo 11



(R)-2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)-N-(1-feniletil)nicotinamida.

5 Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 521 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₈N₄O₄: 520. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,59 (s, 1H), 8,47-8,48 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 8,35-8,36 (dd, J₁ = 4,77 Hz, J₂ = 1,83 Hz, 1H), 7,80-7,82 (d, J = 9,16 Hz, 2H), 7,72-7,75 (dd, J₁ = 7,70 Hz, J₂ = 1,83 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41-7,42 (m, 3H), 7,14-7,16 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,73-6,76 (dd, J₁ = 7,70 Hz, J₂ = 4,77 Hz, 1H), 6,54-6,56 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 6,35-6,37 (d a, J = 6,97 Hz, 1H), 5,29-5,36 (dt, J₁ = 14,21 Hz, J₂ = 7,01 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 1,65-1,66 (d, J = 6,97 Hz, 3H).

Ejemplo 12

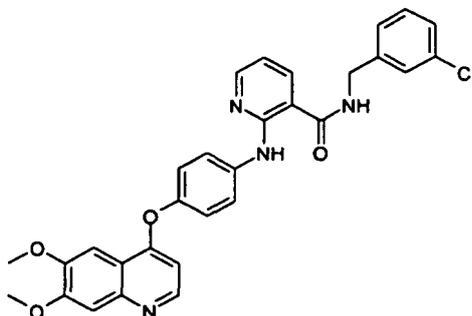


10

2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida.

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 557 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₆F₂N₄O₄: 556.

Ejemplo 13

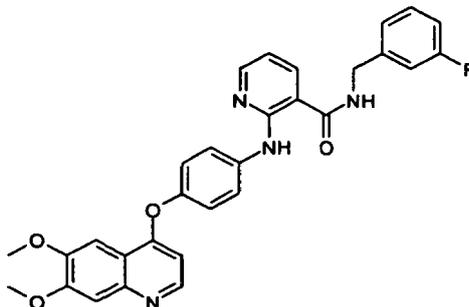


15

N-(3-clorobencil)-2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)nicotinamida.

20 Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 542 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₅ClN₄O₄: 541. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,60 (s, 1H), 8,47-8,48 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 8,36-8,38 (dd, J₁ = 4,77 Hz, J₂ = 1,83 Hz, 1H), 7,81-7,83 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,75-7,77 (dd, J₁ = 7,70 Hz, J₂ = 1,47 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,16-7,18 (d, J = 9,16 Hz, 2H), 6,72-6,75 (dd, J₁ = 7,70 Hz, J₂ = 4,77 Hz, 1H), 6,61-6,64 (t a, J = 5,32 Hz, 1H), 6,52-6,54 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 4,63-4,65 (d, J = 5,87 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,05 (s, 3H).

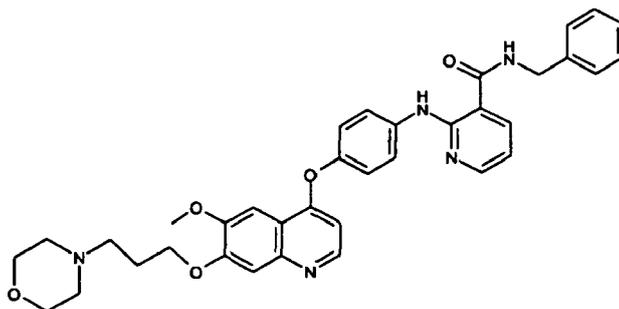
Ejemplo 14



N-(3-fluorobencil)-2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)nicotinamida.

5 Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 525 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₅FN₄O₄: 524. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,60 (s, 1H), 8,47-8,48 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 8,36-8,38 (dd, J₁ = 4,77 Hz, J₂ = 1,47 Hz, 1H), 7,81-7,83 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,75-7,77 (dd, J₁ = 7,88 Hz, J₂ = 1,65 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,01-7,10 (m, 1H), 6,72-6,75 (dd, J₁ = 7,70 Hz, J₂ = 4,77 Hz, 1H), 6,58-6,60 (t a, J = 4,95 Hz, 1H), 6,53-6,54 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 4,66-4,67 (d, J = 5,87 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,06 (s, 3H).

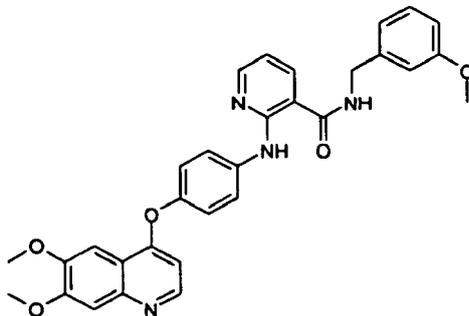
Ejemplo 15



N-bencil-2-(4-(6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinolin-4-iloxi)fenilamino)nicotinamida.

10 Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 620 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₆H₃₇N₅O₅: 619.

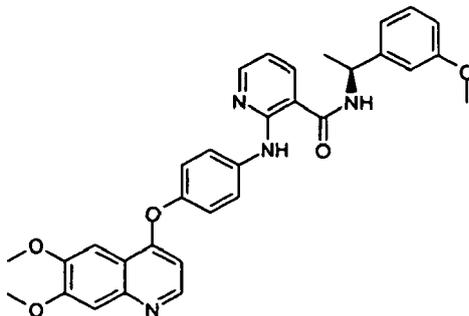
Ejemplo 16



N-(3-metoxibencil)-2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)nicotinamida.

15
20 Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 537 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₈N₄O₅: 536. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,63 (s, 1H), 8,47-8,48 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 8,35-8,36 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 7,81-7,83 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,73-7,75 (d, J = 6,97 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29-7,33 (t, J = 7,88 Hz, 1H), 7,15-7,17 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,86-6,97 (m, 2H), 6,70-6,73 (dd, J₁ = 7,70 Hz, J₂ = 4,77 Hz, 1H), 6,55-6,58 (t a, J = 4,77 Hz, 1H), 6,52-6,54 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 4,62-4,64 (d, J = 5,50 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

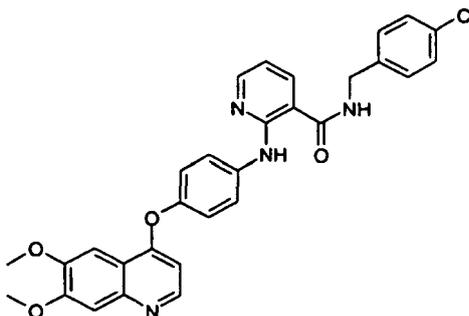
Ejemplo 17



(S)-2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)nicotinamida.

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 551 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₃₀N₄O₅: 550. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,59 (s, 1H), 8,47-8,49 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 8,35-8,36 (dd, J₁ = 4,77 Hz, J₂ = 1,83 Hz, 1H), 7,80-7,82 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,72-7,75 (dd, J₁ = 7,70 Hz, J₂ = 1,47 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48-7,54 (s a, 1H), 7,31-7,35 (t, J = 7,88 Hz, 1H), 7,14-7,17 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,99-7,01 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,85-6,88 (dd, J₁ = 8,25 Hz, J₂ = 2,38 Hz, 1H), 6,73-6,76 (dd, J₁ = 7,52 Hz, J₂ = 4,95 Hz, 1H), 6,55-6,56 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 6,35-6,36 (d, J = 6,97 Hz, 1H), 5,25-5,32 (m, 1H), 4,08 (s, 6H) 3,84 (s, 3H), 1,63-1,65 (d, J = 6,97 Hz, 3H).

10 Ejemplo 18

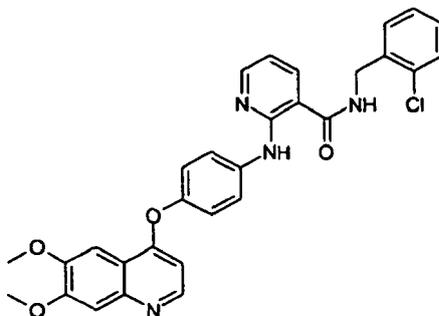


N-(4-clorobencil)-2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)nicotinamida

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 542 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₅ClN₄O₄: 541. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,59 (s, 1H), 8,47-8,49 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 8,36-8,37 (dd, J₁ = 4,77 Hz, J₂ = 1,83 Hz, 1H), 7,80-7,83 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,73-7,75 (dd, J₁ = 7,88 Hz, J₂ = 1,65 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 7,16-7,18 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,72-6,75 (dd, J₁ = 7,70 Hz, J₂ = 4,77 Hz, 1H), 6,55-6,57 (t a, J = 5,32 Hz, 1H), 6,52-6,53 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 4,62-4,64 (d, J = 5,87 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,06 (s, 3H).

15

Ejemplo 19



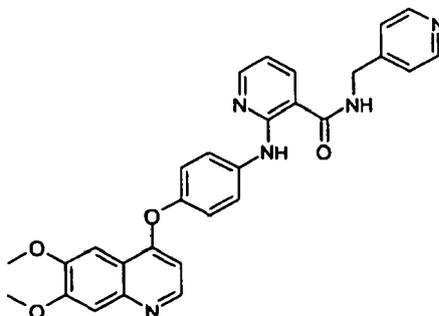
N-(2-clorobencil)-2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)nicotinamida

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 542 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₅ClN₄O₄: 541. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,55 (s, 1H), 8,48-8,49 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 8,35-8,37 (dd, J₁ = 4,77 Hz, J₂ = 1,47 Hz, 1H), 7,80-7,82 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,73-

20

7,75 (dd, $J_1 = 7,70$ Hz, $J_2 = 1,47$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,43-7,44 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,15-7,17 (d, 9,16 Hz, 2H), 6,73-6,76 (dd, $J_1 = 7,70$ Hz, $J_2 = 4,77$ Hz, 1H), 6,66-6,69 (t a, $J = 4,77$ Hz, 1H), 6,52-6,53 (d, $J = 5,50$ Hz, 1H), 4,74-4,76 (d, $J = 5,87$ Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,06 (s, 3H).

Ejemplo 20



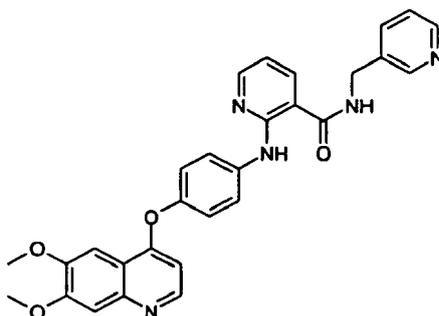
5

2-(4-(6,7-dimetoiquinolin-4-iloxi)fenilamino)-N-(piridin-4-ilmetil)nicotinamida.

10

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z : 508 (MH⁺). Masa exacta calculada para $C_{29}H_{25}N_5O_4$: 507. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,56 (s, 1 H) 8,61 (d, $J=5,22$ Hz, 2 H) 8,47 (d, $J=4,67$ Hz, 1 H) 8,39 (d, $J=4,94$ Hz, 1 H) 7,81 (d, $J=8,79$ Hz, 3 H) 7,60 (s, 1H) 7,43 (s, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 2 H) 7,16 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H) 6,79 - 6,84 (m, 1 H) 6,76 (dd, 1H) 6,52 (d, $J=5,49$ Hz, 1 H) 4,69 (t, $J=5,77$ Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 4,05 (s, 3 H).

Ejemplo 21



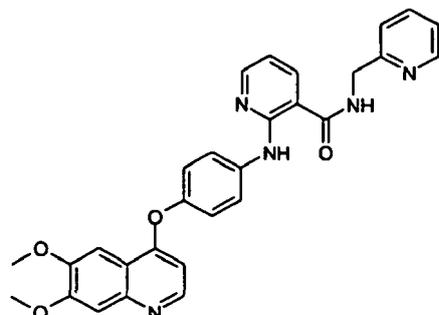
2-(4-(6,7-dimetoiquinolin-4-iloxi)fenilamino)-N-(piridin-3-ilmetil)nicotinamida.

15

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z : 508 (MH⁺). Masa exacta calculada para $C_{29}H_{25}N_5O_4$: 507. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,57 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,59 (d, $J=4,94$ Hz, 1H) 8,48 (d, $J=5,22$ Hz, 1 H) 8,37 (d, $J=4,67$ Hz, 1 H) 7,81 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H) 7,75 (t, $J=6,59$ Hz, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,33 (dd, $J=7,97$, 4,40 Hz, 1 H) 7,17 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H) 6,66 - 6,78 (m, 2 H) 6,53 (d, $J=5,22$ Hz, 1 H) 4,68 (d, $J=5,77$ Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 4,06 (s, 3 H).

20

Ejemplo 22

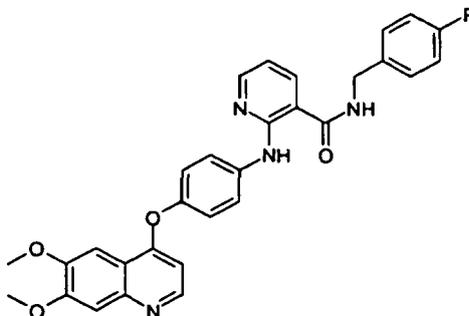


2-(4-(6,7-dimetoiquinolin-4-iloxi)fenilamino)-N-(piridin-2-ilmetil)nicotinamida.

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z : 508 (MH⁺). Masa exacta calculada para $C_{29}H_{25}N_5O_4$: 507. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10,71 (s, 1 H) 8,61

(d, J=4,40 Hz, 1 H) 8,48 (d, J=5,22 Hz, 1 H) 8,37 (d, J=4,67 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=8,79 Hz, 3 H) 7,74 (t, J=7,42 Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,35 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,16 (d, J=8,52 Hz, 2 H) 6,79 (dd, J=7,69, 4,67 Hz, 1 H) 6,53 (d, J=5,22 Hz, 1 H) 4,77 (d, J=4,67 Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 4,06 (s, 3 H).

Ejemplo 23



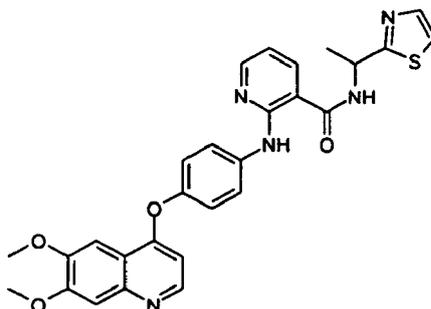
5

N-(4-fluorobencil)-2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)nicotinamida.

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 525 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₅FN₄O₄: 524. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,60 (s, 1 H) 8,48 (d, J=5,13 Hz, 1 H) 8,36 (dd, J=4,40, 1,47 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 7,73 (dd, J=7,70, 1,47 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,36 (dd, J=7,88, 5,68 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 7,08 (t, J=8,43 Hz, 1 H) 6,73 (dd, J=7,70, 5,13 Hz, 1 H) 6,53 (d, J=5,50 Hz, 1 H) 6,49 (t, J=5,32 Hz, 1 H) 4,63 (d, J=5,87 Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 4,06 (s, 3 H).

10

Ejemplo 24



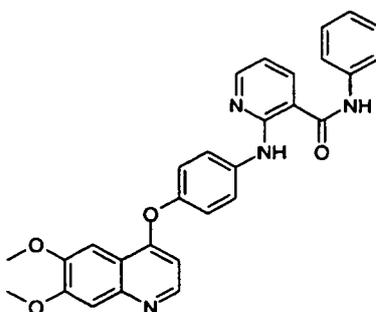
15

2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)-N-(1-(tiazol-2-il)etil)nicotinamida.

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 528 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₅N₅O₄S: 527. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,56 (s, 1 H) 8,48 (d, J=5,50 Hz, 1 H) 8,38 (dd, J=4,77, 1,47 Hz, 1 H) 7,79 - 7,89 (m, 3 H) 7,77 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,35 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 7,12 - 7,23 (m, 3 H) 6,78 (dd, J=7,70, 4,77 Hz, 1 H) 6,53 (d, J=5,13 Hz, 1 H) 5,55 - 5,70 (m, 1 H) 4,07 (s, 3 H) 4,06 (s, 3 H) 1,77 (d, J=6,97 Hz, 3 H).

20

Ejemplo 25



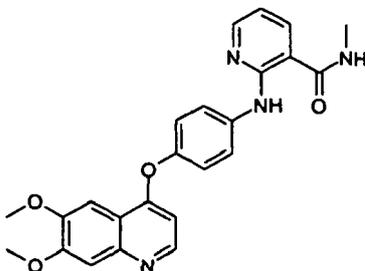
2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)-N-fenilnicotinamida.

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 493 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₄N₄O₄: 492. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,40 (s, 1 H) 8,47

25

(d, J=5,13 Hz, 1 H) 8,41 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,91 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 7,55 - 7,63 (m, 3 H) 7,37 - 7,49 (m, 3 H) 7,23 (t, J=7,52 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 6,81 (dd, J=7,70, 4,77 Hz, 1 H) 6,54 (d, J=5,50 Hz, 1 H) 4,07 (s, 3 H) 4,05 (s, 3 H).

Ejemplo 26



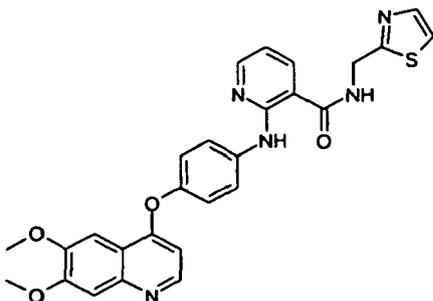
5

2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)-N-metilnicotinamida.

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 431 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₄H₂₂N₄O₄: 430. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,62 (s, 1 H) 8,45 (d, J=4,77 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=8,43 Hz, 2 H) 7,74 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,14 (d, J=8,43 Hz, 2 H) 6,76 (s, 1 H) 6,67 (t, 1 H) 6,50 (d, J=5,13 Hz, 1 H) 4,05 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 3,01 (d, J=4,40 Hz, 3 H).

10

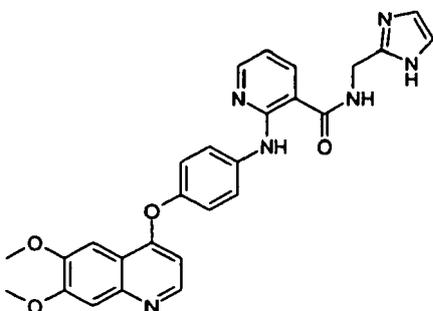
Ejemplo 27



2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)-N-(tiazol-2-ilmetil)nicotinamida.

15 Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 514 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₇H₂₃N₅O₄S: 513. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,56 (s, 1 H) 8,49 (d, J=5,13 Hz, 1 H) 8,38 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 7,79 - 7,88 (m, 3 H) 7,78 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,37 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,17 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 6,77 (dd, J=7,70, 4,77 Hz, 1 H) 6,53 (d, J=5,13 Hz, 1 H) 4,98 (d, J=5,13 Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 4,06 (s, 3 H).

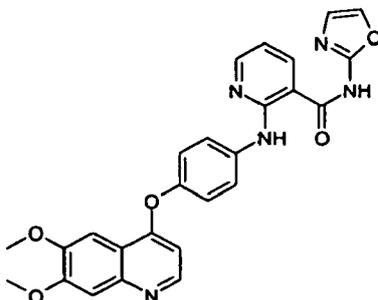
20 Ejemplo 28



N-((1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)nicotinamida.

25 Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z: 497 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₇H₂₄N₆O₄: 496. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,84 (s, 1 H) 9,56 (s a, 1 H) 8,49 (d, J=5,13 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=4,03 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 7,61 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,18 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 7,04 (s, 2 H) 6,72 (dd, J=7,52, 4,95 Hz, 1 H) 6,53 (d, J=5,50 Hz, 1 H) 4,61 (d, J=4,77 Hz, 2 H) 4,08 (s, 3 H) 4,06 (s, 3 H).

Ejemplo 29

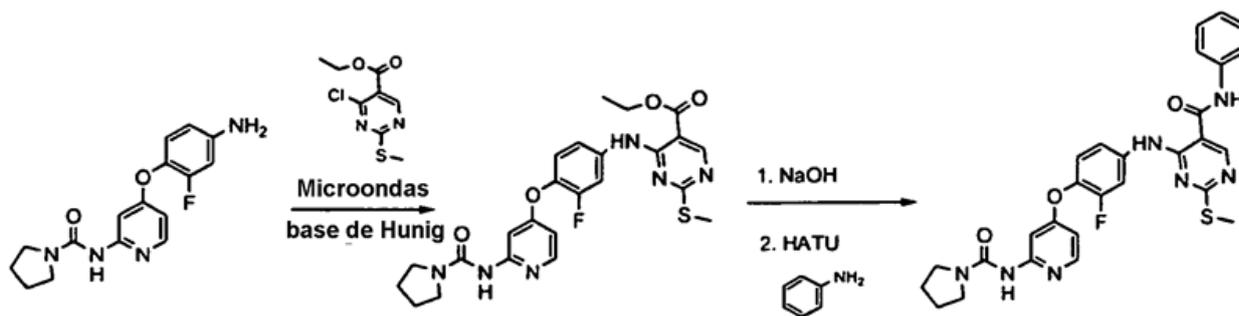


2-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)-N-(oxazol-2-il)nicotinamida.

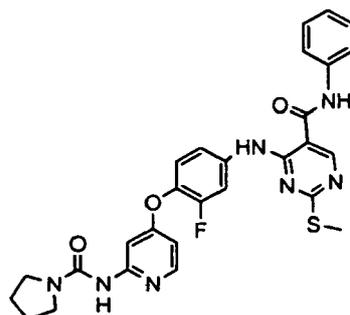
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1. EM (ESI pos. ion) m/z : 484 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₆H₂₁N₅O₅: 483. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,46 (s, 1 H) 10,01 (s, 1 H) 8,49 (d, J=4,40 Hz, 1 H) 8,45 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,1 (d, J=6,97 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,18 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 6,86 (dd, J=7,70, 4,77 Hz, 1 H) 6,54 (d, J=5,13 Hz, 1 H) 4,07 (s, 3 H) 4,06 (s, 3 H).

Esquema general B

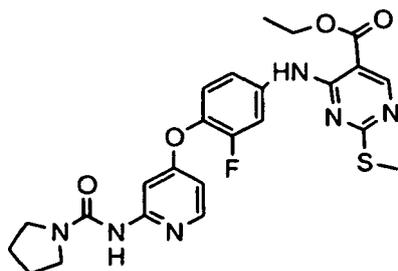
10



Ejemplo 30



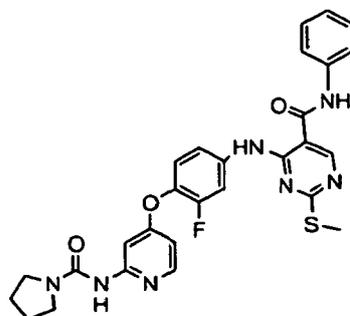
4-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenilamino)-2-(metiltio)-N-fenilpirimidin-5-carboxamida



Etapa 1. 4-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo

Se calentó una mezcla de N-(4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida (0,158 g, 0,5 mmol), 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,2 g, 1,0 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,1 g, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (1 g, 11 mmol) en microondas (CEM) a 60 W y 60°C durante 40 min. Se diluyó lo resultante con DCM (15 ml) y agua (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se usó el residuo para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5



Etapa 2. 4-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenilamino)-2-(metiltio)-N-fenilpirimidin-5-carboxamida. A una disolución de 4-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,29 mmol) en etanol (10,0 g, 217 mmol) se le añadió hidróxido de sodio ac. 1 N (1 ml, 1 mmol). Se agitó lo resultante durante 16 h a TA: 71648-22-99. Después, se concentró la mezcla y se diluyó con agua y se lavó con dietil éter (10 ml). Se neutralizó la fase acuosa con HCl ac. 2 N y se extrajo con DCM (20 ml X 3). Se secó la disolución orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró. Se usó el residuo para la siguiente etapa sin purificación adicional.

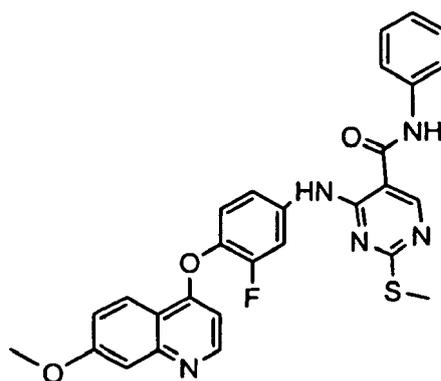
10

Se agitó una mezcla del residuo (0,15 g, 0,29 mmol), anilina (0,09 g, 0,9 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,2 g, 0,9 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, disolución de 0,5 a 0,7 M en DMF (0,04 ml, 0,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 g, 68 mmol) durante 16 h a TA. Después, se diluyó lo resultante con 20 ml de agua y se extrajo con DCM (20 ml, tres veces). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC (gradiente de agua-acetonitrilo, TFA) dando un sólido blanco (13 mg, 8%): EM (ESI pos. ion) m/z: 560 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₆N₇O₃S: 559. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,14 (1H, s), 11,04 (1H, s), 9,68 (1H, s), 9,03 (1H, s), 7,97 (3H, m), 7,63 (3H, m), 7,38 (2H, m), 7,22 (2H, m), 6,94 (1H, m), 3,58 (4H, m), 2,64 (3H, s), 1,91 (4H, m).

15

20

Ejemplo 31

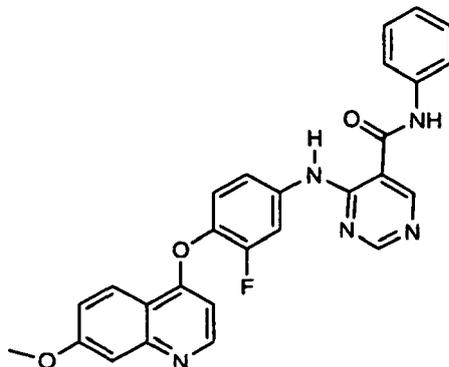


4-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)-2-(metiltio)-N-fenilpirimidin-5-carboxamida.

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 30. EM (ESI pos. ion) m/z: 528 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₂N₅O₃S: 527.

25

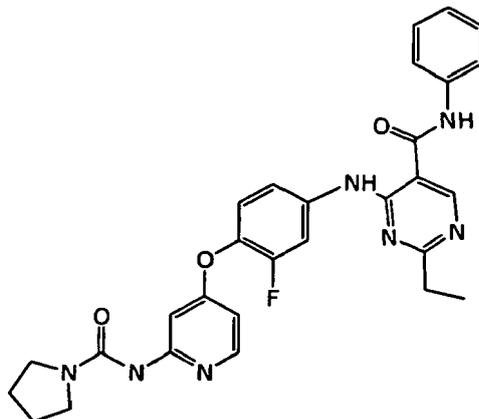
Ejemplo 32



4-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)-N-fenilpirimidin-5-carboxamida.

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 30. EM (ESI pos. ion) m/z: 482 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₂FN₅O₃S: 481.

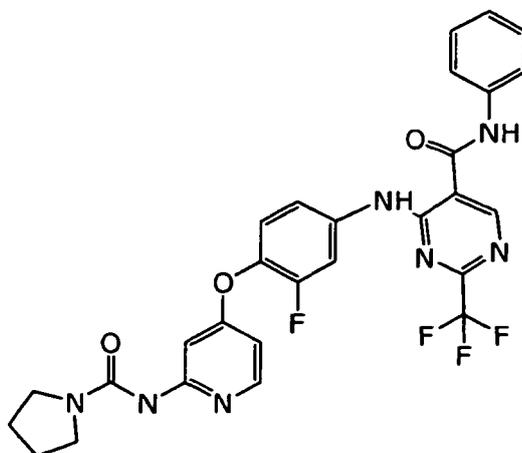
5 Ejemplo 33



2-etil-4-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenilamino)-N-fenilpirimidin-5-carboxamida.

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 30. EM (ESI pos. ion) m/z: 542 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₈FN₇O₃: 541.

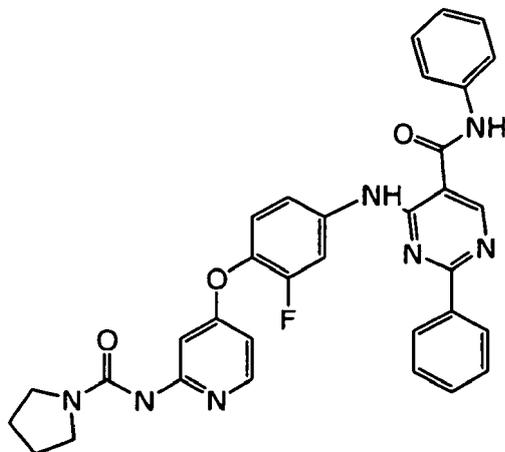
10 Ejemplo 34



4-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenilamino)-N-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida.

Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 30. EM (ESI pos. ion) m/z: 582 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₃F₄N₇O₃: 581.

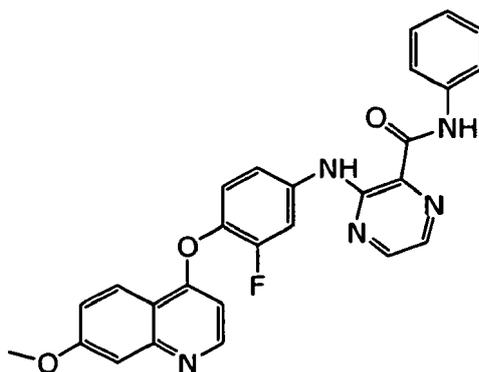
Ejemplo 35



4-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenilamino)-N,2-difenilpirimidin-5-carboxamida.

5 Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 30. EM (ESI pos. ion) m/z: 590 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₃H₂₈N₇O₃: 589.

Ejemplo 36



3-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)-N-fenilpirazin-2-carboxamida.

10 Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 30. EM (ESI pos. ion) m/z: 482 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₇H₂₀N₅O₃: 481. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 11,49 (1H, s), 10,01 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,43 (1H, d, J=12 Hz), 8,24 (1H, dd, J=12, 3 Hz), 8,09 (1H, d, J=3 Hz), 7,97 (1H, s), 7,73 (2H, m), 7,45 (4H, m), 7,15-7,35 (2H, m), 6,77 (1H, m), 4,08 (3H, m).

15 Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmulas I a VII varían con el cambio estructural, en general, puede demostrarse *in vivo* la actividad que presentan compuestos de fórmulas I a VII. Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante varios ensayos farmacológicos *in vitro*. Los ensayos farmacológicos mostrados a modo de ejemplo a continuación se han llevado a cabo con los compuestos según la invención y sus sales.

Pruebas biológicas

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

Ensayo de receptor c-Met

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

Se genera un producto de PCR que cubre los residuos 1058-1365 de c-Met (dominio de c-Met cinasa) tal como se describe en el documento WO 06/116.713.

25 Purificación alternativa de GST-cMET humano a partir de células de baculovirus

Se rompen células de baculovirus en 5x (volumen/peso) de tampón de lisis (HEPES 50 mM, pH 8,0, NaCl 0,25 M,

- 5 mercaptoetanol 5 mM, glicerol al 10% más inhibidores de proteasa completos (Roche n.º 10019600), 1 comprimido por 50 ml de tampón). Se centrifuga la suspensión de células sometidas a lisis a 100.000 x g (29.300 rpm) en un rotor Ti45 de ultracentrifugadora Beckman durante 1 h. Se incuba el sobrenadante con 10 ml de glutatión-Sepharose 4B de Amersham Biosciences (n.º 27-4574-01). Se lleva a cabo la incubación durante la noche en una sala fría (aproximadamente 8°C). Se vierte la resina y el sobrenadante en una columna desechable de tamaño apropiado y se recoge el sobrenadante de flujo a través. Se lava la resina con 10 volúmenes de columna (100 ml) de tampón de lisis. Se eluye GST-cMET con 45 ml de glutatión 10 mM (Sigma n.º G-4251) en tampón de lisis. Se recoge la elución como fracciones de 15 ml. Se corren alícuotas de las fracciones de elución en SDS-PAGE (gel de tris-glicina al 12%, Invitrogen, n.º EC6005BOX). Se tiñe el gel con tinción con azul de Coomassie al 0,25%. Se concentran fracciones con GST-cMET con un concentrador de 20 ml de Vivaspin (n.º VS2002; punto de corte de 10,00 de PM) hasta un volumen final inferior a 2,0 ml. Se aplica 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 eluye GST-cMET con una ejecución isocrática del tampón anterior, recogiendo el eluyente en fracciones de 1,0 ml. Se corren las fracciones con lecturas de DO₂₈₀ significativas en otro gel de tris-glicina al 12%. Se combinan los tubos con picos con GST-cMET y se lee la DO₂₈₀ con el tampón de columna indicado anteriormente como tampón de blanco.

La fosforilación de la GST-cMET purificada se realiza incubando la proteína durante 3 h a TA con lo siguiente:

	<u>Concentración final</u>
a) ATP 100 mM (Sigma n.º A7699)	25 mM
b) MgCl ₂ 1,0 M (Sigma n.º M-0250)	100 mM
c) Ortovanadato de sodio 200 mM (Sigma n.º S-6508)	15 mM
d) Tris-HCl 1,0 M, pH 7,00 (interno)	50 mM
e) H ₂ O	
f) GST-cMET	0,2 - 0,5 mg/ml

- 20 Tras la incubación, se concentra la disolución en un concentrador de 20 ml de Vivaspin hasta un volumen inferior a 2,00 ml. Se aplica la disolución a la misma columna de Superdex 75 16/60 usada anteriormente tras el nuevo equilibrado. Se eluye la GST-cMET tal como se describió anteriormente. Se corren las fracciones de elución correspondientes al primer pico eluido en el cromatograma en un gel de tris-glicina al 12%, tal como anteriormente, para identificar las fracciones con GST-cMET. Se combinan las fracciones y se lee la DO₂₈₀ con el tampón de columna usado como blanco.

Se prepara un tampón de reacción de cinasa tal como sigue:

			Para 1 L
HEPES pH 7,4 60 mM	disolución madre 1 M	16,7 X	60 ml
NaCl 50 mM	disolución madre 5 M	100 X	10 ml
MgCl ₂ 20 mM	disolución madre 1 M	50 X	20 ml
MnCl ₂ 5 mM	disolución madre 1 M	200 X	5 ml

- 25 Cuando se lleva a cabo el ensayo, se añade de manera reciente:

DTT 2 mM	disolución madre 1 M	500 X
BSA al 0,05%	disolución madre al 5%	100 X
Na ₃ OV ₄ al 0,1 mM	disolución madre 0,1 M	1000 X

El tampón de HTRF contiene:

Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), NaCl 100 mM, BSA al 0,1%, Tween 20 al 0,05%, EDTA 5 mM

- 30 Se añaden de manera reciente SA-APC (conjugado de estreptavidina-alofocianina Phycolink PJ25S, Prozyme Inc.) y Eu-PT66 (anticuerpo antifosforotirosina marcado con Eu-W1024 PT66, AD0069, lote 168465, Perkin-Elmer Inc.) para alcanzar la concentración final:

Eu-PT66 0,1 nM final

SA-APC 11 nM final

Métodos:

1. Diluir enzima GST-cMet (P) en tampón cinasa tal como sigue:

- 35 Preparar una disolución de trabajo de GST-cMet (P) 8 nM (de 7,32 µM a 8 nM, 915 X, de 10 µl a 9,15 ml). En una placa transparente de 96 pocillos [Costar n.º 3365] añadir 100 µl en once columnas, en una columna añadir 100 µl de tampón de reacción de cinasa solo.

2. Preparación de placas de ensayo:

Usar Biomek FX para transferir 10 μ l de enzima GST-cMet (P) 8 nM, 48,4 μ l de tampón de reacción de cinasa, 1,6 μ l de compuesto (en DMSO) (concentración inicial a 10 mM, 1 mM y 0,1 mM, dilución secuencial de 1:3 hasta alcanzar 10 puntos de prueba) en una placa transparente Costar de 96 pocillos [Costar n.º 3365], mezclar varias veces. Después incubar la placa a TA durante 30 min.

5 3. Preparar una disolución de trabajo de gastrina y ATP en tampón de reacción de cinasa tal como sigue:

Preparar disolución de trabajo de gastrina 4 μ M y ATP 16 μ M

		Para 10 ml
Disolución madre 4 μ M de gastrina	(de 500 μ M a 4 μ M, 125 X)	80 μ l
Disolución madre 16 μ M de ATP	(de 1000 μ M a 16 μ M, 62,5 X)	160 μ l

Usar Biomek FX para añadir 20 μ l de disolución de trabajo de ATP y gastrina a la placa de ensayo para iniciar la reacción, incubar la placa a TA durante 1 h.

10 4. Transferir 5 μ l de producto de reacción al final de 1 h en 80 μ l de tampón de HTRF en una placa negra [Costar n.º 3356], leer en un instrumento Discover tras 30 min. de incubación.

Sumario de condiciones de ensayo:

K_M ATP *	-	6 μ M
[ATP]	-	4 μ M
K_M gastrina/p(EY)	-	3,8 μ M
15 [gastrina]	-	1 μ M
[enzima]	-	1 nM

Se determinaron K_M ATP, K_M gastrina para diversas enzimas mediante métodos de marcaje con HTRF/³³P y HTRF.

Ensayo de autofosforilación basado en células c-Met

20 Las células PC3 humanas y CT26 de ratón están disponibles para obtenerse de la ATCC. Se cultivaron las células en un medio de crecimiento que contenía RPMI 1640, penicilina/estreptomina/glutamina (1X) y FBS al 5%. Se sembraron en placas 2 x 10⁴ células en medio por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron a 37°C durante la noche. Se privaron las células de suero sustituyendo los medios de crecimiento por medio básico (DMEM con bajo contenido en glucosa + 0,1 BSA, 120 μ l por pocillo) a 37°C durante 16 h. Se diluyeron en serie (1:3) los compuestos (o bien 1 mM o bien 0,2 mM) en DMSO al 100% 3333 veces en una placa de 96 pocillos, diluyendo 1:3 con DMSO desde la columna 1 hasta la 11 (las columnas 6 y 12 no recibieron compuesto). Se diluyeron muestras de compuesto (2,4 μ l por pocillo) con medio básico (240 μ l) en una placa de 96 pocillos. Se lavaron las células una vez con medio básico (GIBCO, DMEM 11885-076) después se añadió disolución de compuesto (100 μ l). Se incubaron las células a 37°C durante 1 h. Se diluyó una disolución (2 mg/ml) de CHO-HGF (7,5 μ l) con 30 ml de medio básico para proporcionar una concentración final de 500 ng/ml. Se transfirieron estos medios que contenían HGF (120 μ l) a una placa de 96 pocillos. Se añadieron compuestos (1,2 μ l) a los medios que contenían HGF y se mezclaron bien. Se añadió la mezcla de medios/HGF/compuesto (100 μ l) a las células (concentración de HGF final - 250 ng/ml) después se incubaron a 37°C durante 10 min. Se preparó un tampón de lisado celular (20 ml) que contenía Triton X-100 al 1%, Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 100 mM, 200 μ l de inhibidor de proteasa (Sigma, n.º P-8340), 2 comprimidos de inhibidor de proteasa de Roche (Complete, n.º 1-697-498), 200 μ l de inhibidor de fosfatasa II (Sigma, n.º P-5726) y una disolución de vanadato de sodio (que contenía 900 μ l de PBS, 100 μ l de NaVO₃ 300 mM, 6 μ l de H₂O₂ (disolución madre al 30%) y se agitó a TA durante 15 min.) (90 μ l). Se lavaron las células una vez con 1X PBS helado (GIBCO, n.º 14190-136), después se añadió tampón de lisis (60 μ l) y se incubaron las células en hielo durante 20 min.

40 Se realizó el ensayo de IGEN tal como sigue: se incubaron previamente perlas de estreptavidina Dynabeads M-280 con anticuerpo biotinilado anti-HGFR humano (240 μ l de anticuerpo anti-HGFR humano (R&D System, BAF527 o BAF328) a 100 μ g/ml + 360 μ l de perlas (IGEN n.º 10029) + 5,4 μ l de tampón - PBS/BSA al 1%/Tween 20 al 0,1%) girando durante 30 min a TA. Se transfirieron perlas con anticuerpo (25 μ l) a una placa de 96 pocillos. Se añadió por transferencia disolución de lisado celular (25 μ l) y se agitó la palca a TA durante 1 h. Se añadió anticuerpo anti-fosfotirosina 4G10 (Upstate 05-321) (19,7 μ l de anticuerpo + 6 ml 1X PBS) (12,5 μ l) a cada pocillo, después se incubó durante 1 h a TA. Se añadió anticuerpo anti-IgG de ratón ORI-Tag (ORIGEN n.º 110087) (24 μ l de anticuerpo + 6 ml de tampón) (12,5 μ l) a cada pocillo, después se incubó a TA durante 30 min. Se añadió 1X PBS (175 μ l) a cada pocillo y se leyó la electroquimioluminiscencia mediante un instrumento IGEN M8. Se analizaron los datos sin

procesar usando una ecuación de ajuste de 4 parámetros en XLFit.

rHu-bFGF: concentración de disolución madre de 180 ng/μl: R&D rHu- bFGF: se añadieron 139 μl del vehículo apropiado al vial liofilizado de 25 μg. Se añadieron 13,3 μl del vial de disolución madre [180 ng/μl] y 26,6 μl de vehículo para proporcionar una concentración final de 3,75 μM de concentración.

- 5 Preparación de disco de nitro-celulosa: Se cortó cuadrada la punta de una aguja de calibre 20 y se biseló con papel de lija para crear un punzón. Entonces se usó esta punta para cortar discos de $\cong 0,5$ mm de diámetro de una lámina de papel de filtro de nitrocelulosa (Gelman Sciences). Entonces se colocaron los discos preparados en tubos de microcentrifugadora de Eppendorf que contenían disoluciones de BSA al 0,1% en vehículo de PBS, rHu-VEGF 10 μM (R&D Systems, Minneapolis, MN) o rHu-bFGF 3,75 μM (R&D Systems, Minneapolis, MN) y se dejó que se empaparan durante 45-60 min. antes de su uso. Cada disco de filtro de nitrocelulosa absorbe aproximadamente 0,1 μl de disolución.

Modelo de tumor

- 15 Se expanden células A431 (ATCC) en cultivo, se recogen y se inyectan por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n = 5-15). La administración posterior de compuesto mediante sonda nasogástrica oral (10 - 200 mpk/dosis) comienza 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. Se realiza un seguimiento de la progresión del crecimiento tumoral mediante mediciones con calibre tridimensional y se registra como función del tiempo. Se realiza un análisis estadístico inicial mediante análisis de la varianza de mediciones repetidas (RMANOVA), seguido por pruebas a posteriori de Scheffe para comparaciones múltiples. El vehículo solo (Ora-Plus, pH 2,0) es el control negativo.

Modelos de tumor

- 25 Se expanden células tumorales de glioma humanas (células U87MG, ATCC) en cultivo, se recogen y se inyectan por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n=10). La posterior administración de compuesto mediante sonda nasogástrica oral o mediante i.p. (10-100 mpk/dosis) comienza 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. Se realiza un seguimiento de la progresión del crecimiento tumoral mediante mediciones con calibre tridimensional y se registra como función del tiempo. Se realiza un análisis estadístico inicial mediante análisis de la varianza de mediciones repetidas (RMANOVA), seguido por pruebas a posteriori de Scheffe para comparaciones múltiples. El vehículo solo (Captisol o similar) es el control negativo.

- 35 Se expanden células tumorales de adenocarcinoma gástrico humanas (células MKN45, ATCC) en cultivo, se recogen y se inyectan por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n=10). La posterior administración de compuesto mediante sonda nasogástrica oral o mediante i.p. (10-100 mpk/dosis) comienza 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. Se realiza un seguimiento de la progresión del crecimiento tumoral mediante mediciones con calibre tridimensional y se registra como función del tiempo. Se realiza un análisis estadístico inicial mediante análisis de la varianza de mediciones repetidas (RMANOVA), seguido por pruebas a posteriori de Scheffe para comparaciones múltiples. El vehículo solo (Captisol o similar) es el control negativo.

- 40 Los compuestos mostrados a modo de ejemplo en el presente documento se han sometido a ensayo e inhiben c-Met con K_i en un intervalo de desde 0,2 nM hasta 576 nM. En la siguiente tabla se proporcionan valores de actividad ilustrativos.

Ej.	K_i de cMet (nM)
1	1,7
4	4,7
5	0,6
10	40,5
15	4,8
24	135,7
26	498
27	179,7
28	576,2
29	195,8
30	0,2
36	29,3

Formulaciones

Dentro de esta invención también se abarca una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos de fórmulas I a VII en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos (denominados de manera colectiva materiales "portadores" en el presente documento) y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada para una vía de ese tipo y a una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. 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 inhalación de una pulverización, o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intraesternal y mediante técnicas de infusión, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales de farmacia para producir medicamentos para la administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma, por ejemplo, de un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se fabrica preferiblemente en forma de una dosificación unitaria que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales dosificaciones unitarias son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, 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 una vez más, 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, peso, sexo y estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la 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 habitualmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico) y después se conforman como comprimidos 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 gotas adecuadas 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 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 hasta 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 una base de pomada o bien parafínica o bien miscible en agua. 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, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir de manera deseable un compuesto, que potencia la absorción o la 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 depósito y membrana porosa o bien de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el agente activo se suministra de manera continua desde el depósito o las microcápsulas a través de una membrana en un adhesivo permeable para el agente

activo, que está en contacto con la piel o la mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, se administra un flujo controlado y predeterminado del agente activo al receptor. En el caso de microcápsulas, el agente de encapsulación también puede funcionar como membrana.

5 La fase de aceite de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por componentes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituyen la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa constituye la denominada base de pomada emulsionante, que forma la fase dispersada de aceite 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 cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solos o con una cera u otros materiales bien conocidos en la técnica.

15 La elección de los aceites o las grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, dado que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que es probable que se usen en formulaciones de emulsión farmacéutica es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no tiñe y que puede lavarse con consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada. Pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanca blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

20 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica al ojo también incluyen colirios en los que los principios activos están disueltos o suspendidos 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 de manera particular de aproximadamente el 1,5% p/p.

30 Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en forma de suspensiones o disoluciones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas suspensiones y disoluciones pueden prepararse a partir de polvos estériles o gránulos usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes de suspensión y agentes humectantes o dispersantes adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o diversos 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 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).

40 La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. 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 productos inyectables.

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

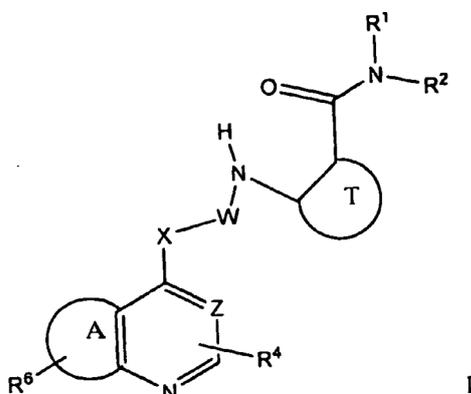
Pueden prepararse supositorios para la administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a las temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto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

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

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



I

enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo en la que

5 A está ausente o se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

T es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o naftilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, $-(CR^aR^b)_n-SR^a$, $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^5$ o $-(CR^aR^b)_n-OR^a$;

n es 0, 1, 2 ó 3;

10 Z es N

X es O, S, S(=O) o SO_2 ;

W es fenilo, benzomorfolinilo, heteroarilo que contiene nitrógeno de 6 miembros, cicloalquilo o alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ;

15 R^a y R^b en cada caso se seleccionan independientemente de H, alquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo y alquinilo;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente

(1) H

20 (2) arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilamino, alquilo, alquenilo o alquinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ; o

(3) R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un anillo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ;

R^3 en cada caso es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo o haloalcoxilo;

25 R^4 es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de H, ciano, hidroxilo, halo, heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 , $-NR^aC(=O)NR^aR^5$, $-OC(=O)NR^aR^5$, $-NR^aC(=O)OR^5$, $-NR^aC(=O)R^5$, $-SO_2NR^aR^5$, $-SO_2R^5$, $-NR^aSO_2R^5$, $-NR^aR^5$, alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alcoxialquilo, fenilalquilo, heterocicloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alquilaminoaloxilo, arilalcoxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquilalcoxilo, heterociclo(hidroxi-alcoxilo), cicloalquil(hidroxi-alcoxilo), aril(hidroxi-alcoxilo), alcoxialcoxilo, ariloxialoxilo, heterocicloaloxilo, cicloalquiloxialcoxilo, ariloxilo, heterocicloaloxilo y cicloalquiloxilo;

30 R^5 es H, alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;

35 alternativamente, cuando R^5 está unido a un átomo de nitrógeno junto con R^a , R^5 y R^a junto con el átomo de nitrógeno pueden combinarse para formar un anillo heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más grupos R^3

R^6 es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de H, ciano, hidroxilo, halo, heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 , $-C(=O)NR^aR^5$, $-OC(=O)NR^aR^5$,

-NR^aC(=O)OR⁵, -NR^aC(=O)R⁵, -SO₂NR^aR⁵, -SO₂R⁵, -NR^aSO₂R⁵, -NR^aR⁵, alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alcoxilalquilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alquilaminoalcoxilo, arilalcoxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquilalcoxilo, heterociclo(hidroxi-alcoxilo), cicloalquil(hidroxi-alcoxilo), aril(hidroxi-alcoxilo), ariloxialcoxilo, heterociciloxialcoxilo, cicloalquiloxialcoxilo, ariloxilo, heterociciloxilo, cicloalquiloxilo, arilo y heteroarilo;

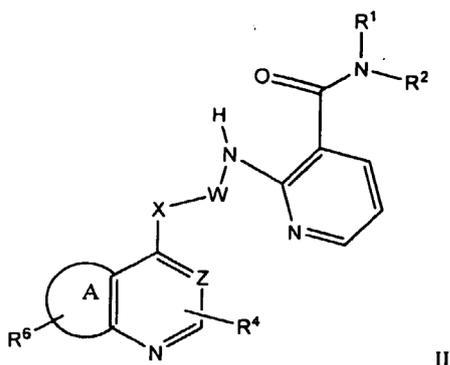
5

alternativamente cuando R⁶ comprende un resto NR^aR⁵, R^a y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un anillo de 4 a 6 miembros.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que T es piridilo, opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, -(CR^aR^b)_n-SR^a, -(CR^aR^b)_n-NR^aR⁵ o -(CR^aR^b)_n-OR^a.

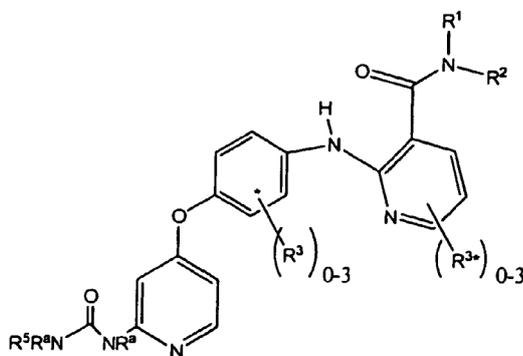
10

3. Compuesto según la reivindicación 2, que tiene la estructura de la fórmula II



en la que el anillo piridilo T está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, -(CR^aR^b)_n-SR^a, -(CR^aR^b)_n-NR^aR⁵ o -(CR^aR^b)_n-OR^a.

15 4. Compuesto que tiene la estructura de la fórmula III



enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo en la que

R^a y R^b en cada caso se seleccionan independientemente de H, alquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo y alquinilo;

20 R¹ y R² son cada uno independientemente

(1) H

(2) arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilamino, alquilo, alquenilo o alquinilo cualquiera, de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³; o

25 (3) R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un anillo

heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ;

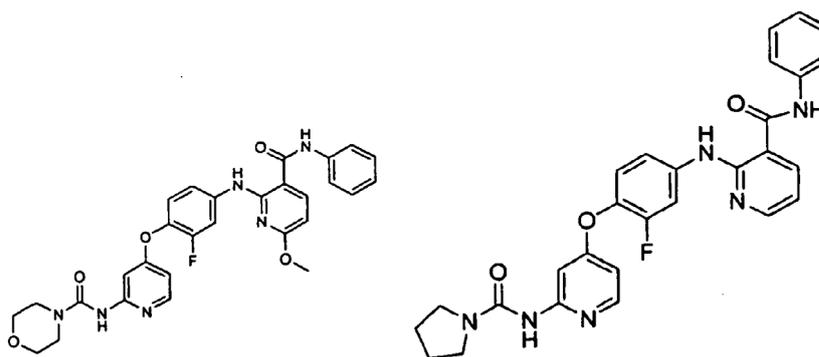
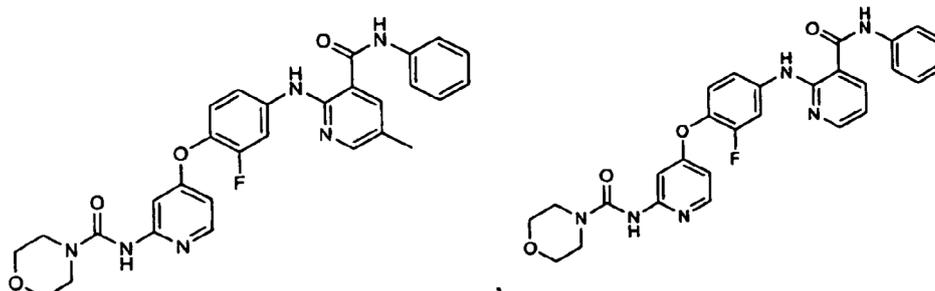
R^3 en cada caso es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo o haloalcoxilo;

R^{3*} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, $-(CR^aR^b)_n-SR^a$, $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^5$ y $-(CR^aR^b)_n-OR^a$.

5 R^5 es H, alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterocicilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;

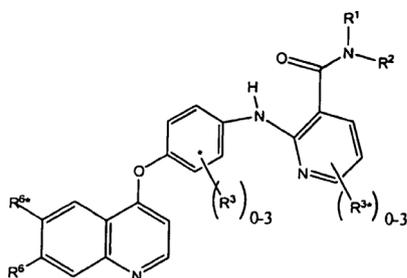
alternativamente, R^5 y R^a junto con el átomo de nitrógeno pueden combinarse para formar un anillo heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más grupos R^3 .

10 5. Compuesto según la reivindicación 4 seleccionado de



y

6. Compuesto que tiene la estructura de la fórmula IV



IV

15 enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo en la que

R^a y R^b en cada caso se seleccionan independientemente de H, alquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo y alquinilo;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente

(1) H

(2) arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilamino, alquilo, alqueno o alquino, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 , o

5 (3) R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un anillo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ;

R^3 en cada caso es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo o haloalcoxilo;

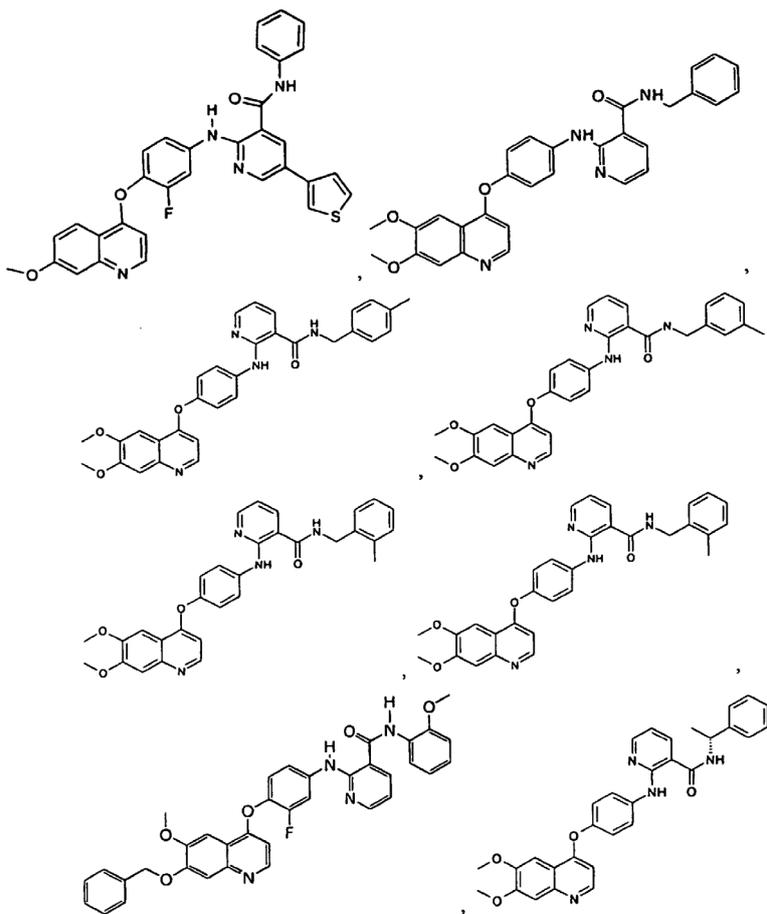
R^{3*} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, $-(CR^aR^b)_n-SR^a$, $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^5$ y $-(CR^aR^b)_n-OR^a$;

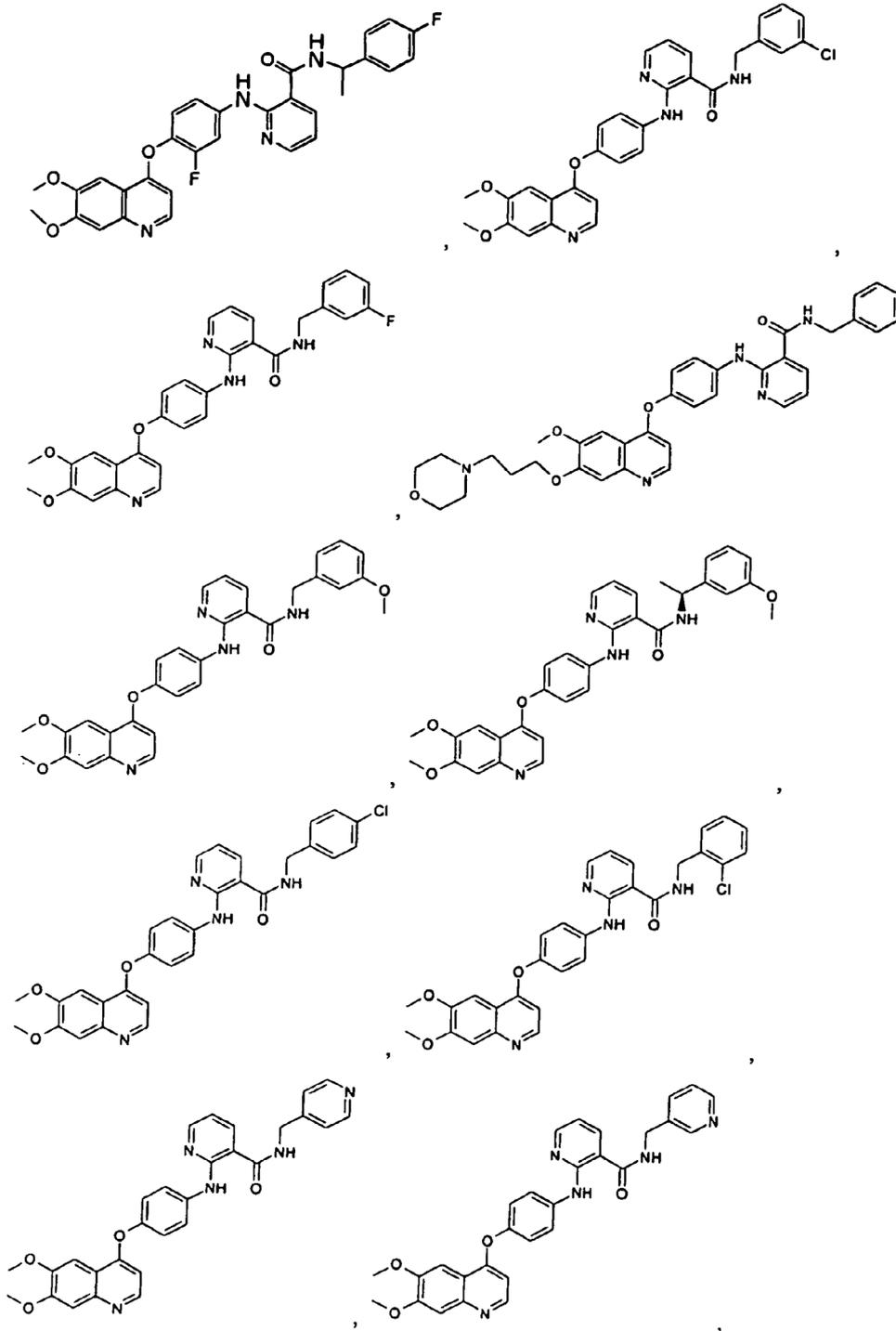
10 R^6 se selecciona de H, ciano, hidroxilo, halo, heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 , $-C(=O)NR^aR^5$, $-OC(=O)NR^aR^5$, $-NR^aC(=O)OR^5$, $-NR^aC(=O)R^5$, $-SO_2NR^aR^5$, $-SO_2R^5$, $-NR^aSO_2R^5$, $-NR^aR^5$, alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alcoxialquilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alquilaminoalcoxilo, arilalcoxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquilalcoxilo, heterociclo(hidroxi-alcoxilo), cicloalquil(hidroxi-alcoxilo), aril(hidroxi-alcoxilo), ariloxialcoxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquiloxialcoxilo, ariloxilo, heterocicloalcoxilo y cicloalquiloxilo;

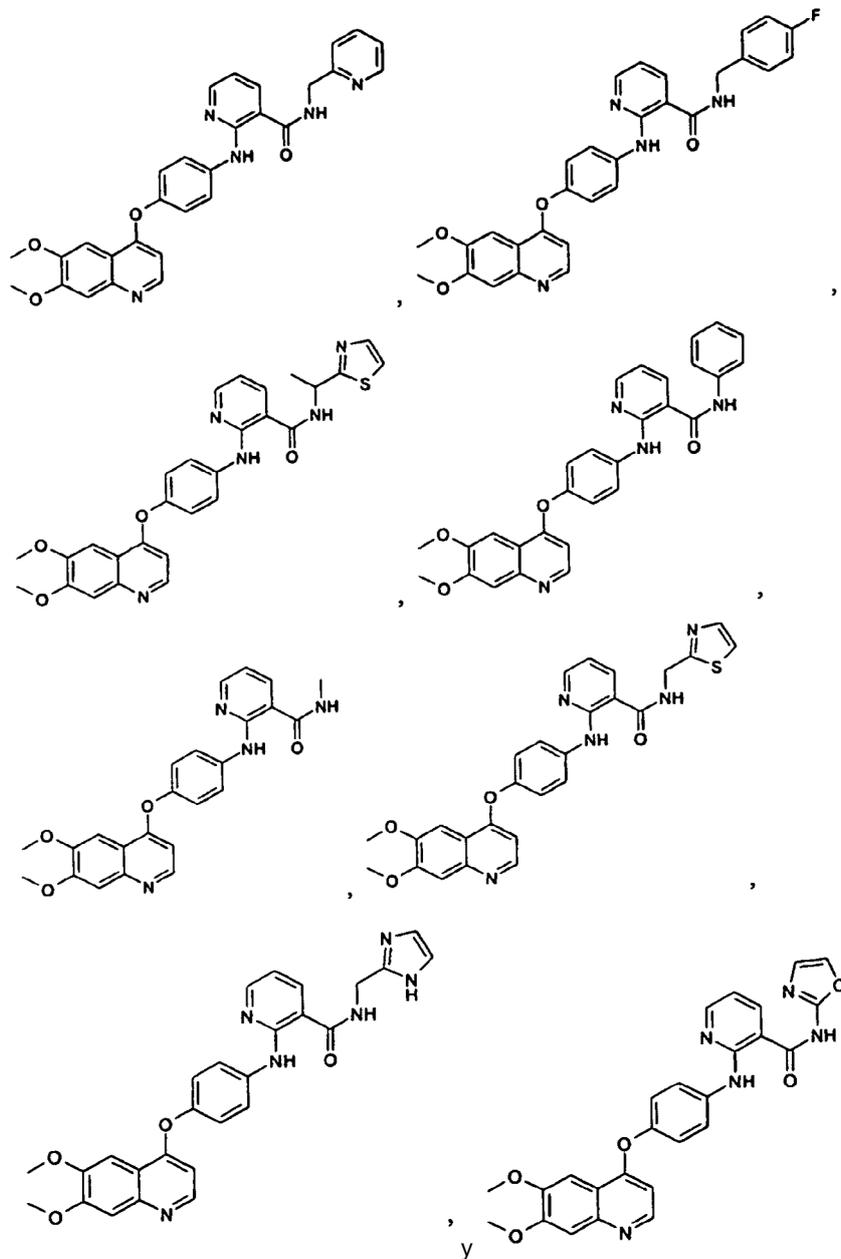
15 alternativamente cuando R^6 comprende un resto NR^aR^5 , R^a y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un anillo de 4 a 6 miembros; y

R^{6*} se selecciona de alcoxilo, haloalcoxilo, alquilaminoalcoxilo, arilalcoxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquilalcoxilo, heterociclo(hidroxi-alcoxilo), cicloalquil(hidroxi-alcoxilo), aril(hidroxi-alcoxilo), ariloxialcoxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquiloxialcoxilo, ariloxilo, heterocicloalcoxilo y cicloalquiloxilo.

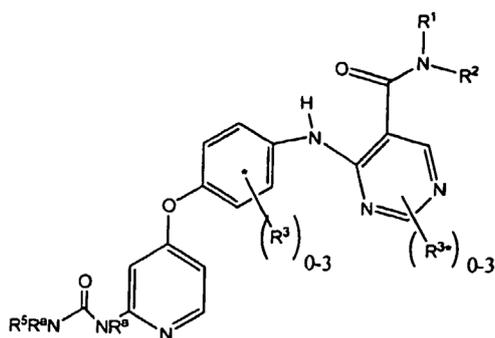
20 7. Compuesto según la reivindicación 7, seleccionado de







- 5
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que T es pirimidinilo, opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, $-(CR^aR^b)_n-SR^a$, $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^b$ o $-(CR^aR^b)_n-OR^a$.
9. Compuesto que tiene la estructura de la fórmula V



V

enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo en la que

R^a y R^b en cada caso se seleccionan independientemente de H, alquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo y alquinilo;

5 R^1 y R^2 son cada uno independientemente

(1) H

(2) arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilamino, alquilo, alquenilo o alquinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ; o

10 (3) R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un anillo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ;

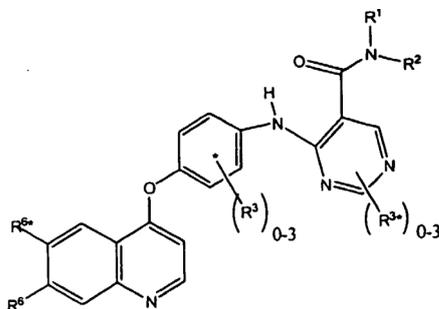
R^3 en cada caso es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo o haloalcoxilo;

R^{3*} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, $-(CR^aR^b)_n-SR^a$, $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^5$ y $-(CR^aR^b)_n-OR^a$;

15 R^5 es H, alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;

alternativamente, R^5 y R^a junto con el átomo de nitrógeno pueden combinarse para formar un anillo heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más grupos R^3 .

20 10. Compuesto que tiene la estructura de la fórmula VI



VI

enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo en la que

R^1 y R^2 son cada uno independientemente

(1) H

(2) arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilamino, alquilo, alquenilo o alquinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 , o

5 (3) R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un anillo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ;

R^3 en cada caso es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo o haloalcoxilo;

R^{3*} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, $-(CR^aR^b)_n-SR^a$, $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^5$ y $-(CR^aR^b)_n-OR^a$;

10 R^6 se selecciona de H, ciano, hidroxilo, halo, heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 , $-C(=O)NR^aR^5$, $-OC(=O)NR^aR^5$, $-NR^aC(=O)OR^5$, $-NR^aC(=O)R^5$, $-SO_2NR^aR^5$, $-SO_2R^5$, $-NR^aSO_2R^5$, $-NR^aR^5$, alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alcoxialquilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alquilaminoalcoxilo, arilalcoxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquilalcoxilo, heterociclo(hidroxi-alcoxilo), cicloalquil(hidroxi-alcoxilo), aril(hidroxi-alcoxilo), ariloxialcoxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquiloxialcoxilo, ariloxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquiloxialcoxilo, ariloxilo, heterocicloalcoxilo y cicloalquiloxialcoxilo;

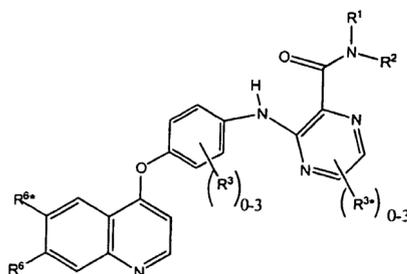
15 alternativamente cuando R^6 comprende un resto NR^aR^5 , R^a y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un anillo de 4 a 6 miembros; y

R^{6*} se selecciona de alcoxilo, haloalcoxilo, alquilaminoalcoxilo, arilalcoxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquilalcoxilo, heterociclo(hidroxi-alcoxilo), cicloalquil(hidroxi-alcoxilo), aril(hidroxi-alcoxilo), ariloxialcoxilo, heterocicloalcoxilo, cicloalquiloxialcoxilo, ariloxilo, heterocicloalcoxilo y cicloalquiloxialcoxilo.

20 11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que T es pirazinilo opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, SR^a , $-(CR^aR^b)_n-SR^a$, NR^aR^5 , $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^5$, OR^a , o $-(CR^aR^b)_n-OR^a$.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2, 8 u 11, en el que W es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 .

25 13. Compuesto que tiene la estructura de la fórmula VII



VII

enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo en la que

R^a y R^b en cada caso se seleccionan independientemente de H, alquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo y alquinilo;

30 R^1 y R^2 son cada uno independientemente

(1) H

(2) arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilamino, alquilo, alquenilo o alquinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 , o

35 (3) R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un anillo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ;

R^3 en cada caso es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo o haloalcoxilo;

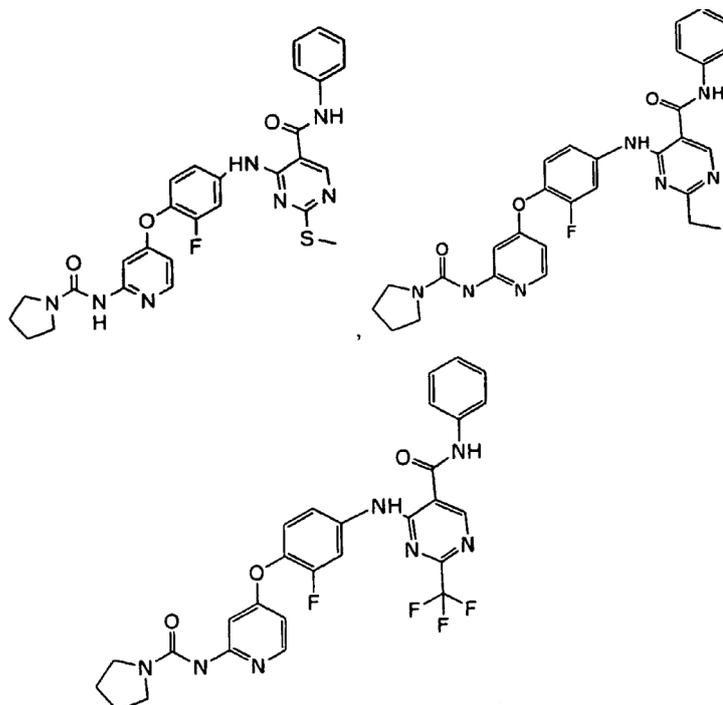
R^{3*} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, $-(CR^aR^b)_n-SR^a$, $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^5$ y $-(CR^aR^b)_n-OR^a$;

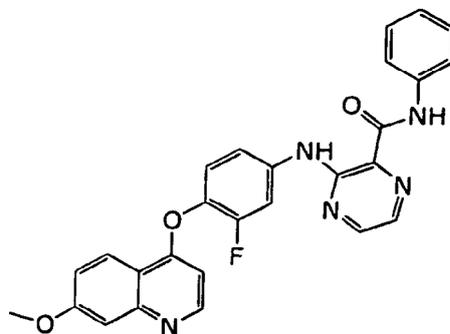
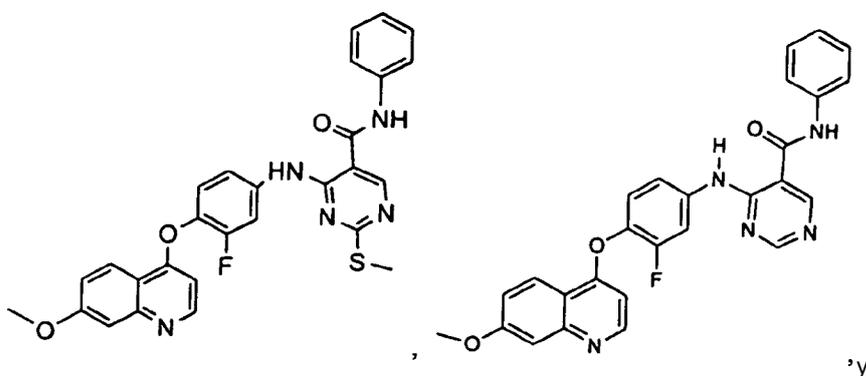
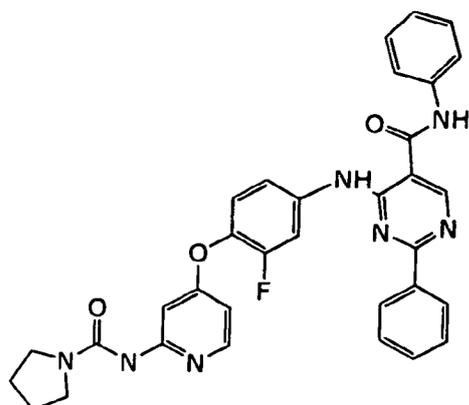
5 R^6 se selecciona de H, ciano, hidroxilo, halo, heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 , $-C(=O)NR^aR^5$, $-OC(=O)NR^aR^5$, $-NR^aC(=O)OR^5$, $-NR^aC(=O)R^5$, $-SO_2NR^aR^5$, $-SO_2R^5$, $-NR^aSO_2R^5$, $-NR^aR^5$, alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alcóxialquilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, alcóxilo, haloalcóxilo, alquilaminoalcóxilo, arilalcóxilo, heterocicloalcóxilo, cicloalquilalcóxilo, heterociclo(hidroxicalcóxilo), cicloalquil(hidroxicalcóxilo), aril(hidroxicalcóxilo), ariloxialcoxilo, heterocicliloxialcoxilo, cicloalquiloxialcoxilo, ariloxilo, heterocicliloxilo, cicloalquiloxilo, arilo y heteroarilo;

alternativamente cuando R^6 comprende un resto NR^aR^5 , R^a y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un anillo de 4 a 6 miembros; y

10 R^{6*} se selecciona de alcóxilo, haloalcóxilo, alquilaminoalcóxilo, arilalcóxilo, heterocicloalcóxilo, cicloalquilalcóxilo, heterociclo(hidroxicalcóxilo), cicloalquil(hidroxicalcóxilo), aril(hidroxicalcóxilo), ariloxialcoxilo, heterocicliloxialcoxilo, cicloalquiloxialcoxilo, ariloxilo, heterocicliloxilo y cicloalquiloxilo.

14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9, 10 ó 13 seleccionado de





15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, junto con un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en: tratamiento del cáncer en un sujeto; reducción del tamaño del tumor en un sujeto; tratamiento de trastornos mediados por HGF en un sujeto; o reducción de metástasis en un tumor en un sujeto.
- 10 17. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para la preparación de un medicamento para: tratamiento del cáncer en un sujeto; reducción del tamaño del tumor en un sujeto; tratamiento de trastornos mediados por HGF en un sujeto; o reducción de metástasis en un tumor en un sujeto.
- 15 18. Compuesto para su uso según la reivindicación 16 o uso según la reivindicación 17, para el tratamiento del cáncer en un sujeto que comprende una combinación con un compuesto seleccionado de agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferón y diversos agentes.