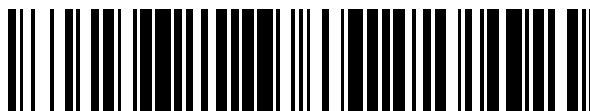


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 335**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/4427** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2009 E 09704457 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2235002**

54 Título: **Compuestos de 4-piridinona y su uso para el cáncer**

30 Prioridad:

**23.01.2008 US 22848**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**15.03.2013**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD P.O.  
BOX 4000  
PRINCETON, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**BORZILLERI, ROBERT, M. y  
CAI, ZHEN-WEI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 398 335 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**

Compuestos de 4-piridinona y su uso para el cáncer

La presente invención se refiere, en general, a compuestos de 4-piridinona y a sus sales, a dichos compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades que incluyen el cáncer, y a las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de dichos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Met, denominado también receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR), se expresa de forma predominante en células epiteliales, pero se ha identificado también en células endoteliales, mioblastos, células hematopoyéticas y neuronas motoras. La expresión en exceso del factor de crecimiento de hepatocitos y la activación de Met se han asociado con el inicio y la progresión de numerosos tipos diferentes de tumores, así como en la desarrollo de la enfermedad metastásica.

La Solicitud de Patente Publicada de los Estados Unidos US2005/0245530 A1 y de la Publicación Internacional WO 2005/117867 dan a conocer compuestos heterocíclicos monocíclicos que inhiben la actividad de la proteína tirosina quinasa en los receptores de crecimiento tales como Met, convirtiéndose de esta manera en útiles como agentes anticancerosos. Tal como se puede apreciar, sigue existiendo una necesidad de compuestos anticancerosos que sean útiles para tratar el cáncer activado por Met y que tengan ventajosamente actividad frente a otras rutas del cáncer.

Los solicitantes han encontrado un potente compuesto que tiene actividad frente a los cánceres dependientes de la activación de Met y que también tiene actividad frente a los cánceres como un inhibidor de VEGFR. Los solicitantes han descubierto profármacos del compuesto útiles para la administración del compuesto en una forma más soluble. Es ahora posible proporcionar compuestos con diferentes perfiles farmacológicos en comparación con los compuestos anticancerosos actualmente conocidos para tratar los cánceres activados por Met y que tengan valores de estabilidad, biodisponibilidad, solubilidad, índice terapéutico y toxicidad y que aseguren la farmacabilidad.

**Breve descripción de los dibujos**

La presente invención se ilustra por referencia a los dibujos que la acompañan descritos a continuación.

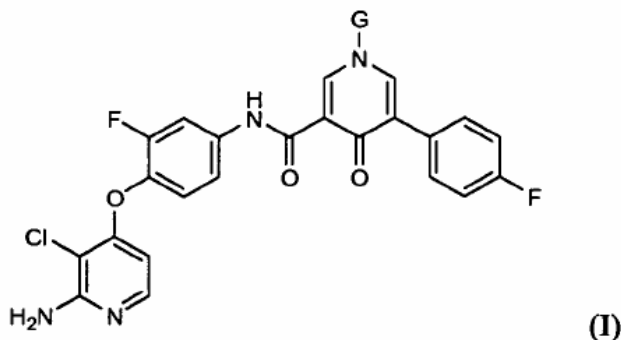
La FIG. 1 muestra las actividades antitumorales del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 frente a xenoinjertos del carcinoma gástrico GTL-16.

La FIG. 2 muestra la actividad antitumoral del Ejemplo 1 dosificado por vía oral una vez al día durante 14 días (las flechas denotan la dosificación) a 6,25 mpk (mg/kg), 12,5 mpk, y 25 mpk frente a los xenoinjertos de glioblastoma U87.

La FIG. 3 muestra los perfiles de pH-solubilidad del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2.

**Resumen de la invención**

Se describen los compuestos de Fórmula (I):



o sus sales, en las que:

G es H, -CHX-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, o -CHX-OC(=O)Z;

X es H o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

Z es alquilo, cicloalquilo, arilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; y

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son de forma independiente H y/o alquilo.

Se describen también composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

**Descripción detallada**

Se relacionan a continuación las definiciones de diversos términos utilizados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se utilizan a lo largo de esta memoria (a no ser que se limite de otra forma en los ejemplos específicos) tanto de forma individual o como parte de un grupo más grande.

5 Los términos “alquilo” y “alc” se refieren a un radical alcano lineal o ramificado (hidrocarburo) que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, y de forma más preferible de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos “alquilo” y/o “alc” a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y dodecilo.

10 El término “alquilo inferior” se refiere a un grupo “alquilo” y/o “alc” que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Cuando se usa un subíndice con referencia a un grupo alquilo u otro, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo. Por ejemplo, el término “alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>” incluye un enlace y un grupo alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, y el término “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” se refiere a los grupos alquilo que contienen 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo inferiores a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, e isobutilo.

15 El grupo “alquilo” y/o “alc” puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier posición disponible y sustituible. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen halógeno (por ejemplo, un único sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halógeno que forman, en el último caso, grupos tales como, por ejemplo, un grupo perfluoroalquilo o un grupo alquilo que soporta un -CCl<sub>3</sub> o -CF<sub>3</sub>), hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, y ciano.

20 El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo completamente saturado que contiene de 1 a 4 anillos y de 3 a 8 átomos de carbono por anillo. Los grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente de 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto disponible y sustituible de enlace. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen aquellos grupos enumerados para el alquilo sustituido.

25 El término “arilo” se refiere a grupos hidrocarburos aromáticos cíclicos que tienen de 1 a 2 anillos aromáticos, tales como, por ejemplo, fenilo, bifenilo, o naftilo. Cuando el grupo arilo contiene dos anillos aromáticos (*por ejemplo*, bicíclico, etc), los anillos aromáticos pueden estar unidos en un único punto (*por ejemplo*, bifenilo) o condensados (*por ejemplo*, naftilo y fenantrilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 5 sustituyentes, en cualquier posición del anillo disponible y sustituible, o cuando la valencia permite fusionarse que cualquiera de los anillos que condensan o se unan al anterior. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen alquilo y aquellos grupos enumerados para alquilo sustituido.

30 Los términos “heterociclo”, “heterocíclico” y “heterociclilo” se refieren a grupos cíclicos aromáticos (*es decir*, “heteroarilo”) o no aromáticos completamente saturados, parcialmente saturados, o completamente insaturados que tienen, por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 7 miembros o sistemas de anillos bicíclicos de 7 a 11 miembros que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterociclo, heterocíclico, o heterociclilo que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y/o S, en el que el(los) heteroátomo(s) N y/o S puede(n) estar opcionalmente oxidado(s) y el(los) heteroátomo(s) N puede(n) estar opcionalmente cuaternizado(s). Un grupo heterociclo, heterocíclico, o heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o del sistema de anillo. El grupo heterociclo, heterocíclico, o heterociclilo puede estar sustituido en cualquier punto disponible de la unión con al menos un sustituyente, preferiblemente de 1 a 4 sustituyentes, seleccionados entre alquilo y aquellos enumerados para el alquilo sustituido.

45 Los grupos heterociclos, heterocíclicos, o heterociclilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, óxido de etileno, azetidilo; pirrolidinilo; pirrolilo; pirazolilo; oxetaniilo; pirazolinilo; imidazolilo; imidazolinilo; imidazolidinilo; oxazolilo; oxazolidinilo; isoxazolinilo; isoxazolilo; tiazolilo; tiadiazolilo; tiazolidinilo; isotiazolilo; isotiazolidinilo; furilo; tetrahidrofurilo; tienilo; oxadiazolilo; piperidinilo; piperazinilo; 2-oxopiperazinilo; 2-oxopiperidinilo; 2-oxopirrolodinilo; 2-oxoazepinilo; azepinilo; hexahidrodiazepinilo; 4-piperidonilo; piridilo; pirazinilo; pirimidinilo; piridazinilo; triazinilo; triazolilo; tetrazolilo; tetrahidropiranilo; morfolinilo; tiamorfolinilo; tiamorfolinilo sulfóxido; tiamorfolinilo sulfona; 1,3-dioxolane; y tetrahidro-1,1-dioxotienilo.

55 Los grupos heterociclos, heterocíclicos, o heterociclilos bicíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, indolilo; isoindolilo; benzotiazolilo; benzodioxolilo; benzoxazolilo; benzoxadiazolilo; benzotienilo; quinuclidinilo; quinolinilo; tetrahidroisoquinolinilo; isoquinolinilo; bencimidazolilo; benzopiranilo; indolizínilo; benzofurilo; benzofurazanilo; cromonilo; coumarinilo; benzopiranilo; cinnolinilo; quinoxalinilo; indazolilo; pirrolopiridilo; furopiridinilo, tal como, por ejemplo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, y furo[2,3-b]piridinilo; dihidrobenzodioxinilo; dihidrodioxidobenzotifenilo; dihidroisoindolilo; dihidroindolilo; dihidroquinolinilo; dihidroquinazolinilo, tal como, por ejemplo, 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo; triaziniloazepinilo; y tetrahidroquinolinilo.

Se pretende que la expresión “terapéuticamente eficaz” califique la cantidad de cada agente, que conseguirá la meta de mejora en la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencia sobre el tratamiento de cada agente por sí mismo, evitando a la vez los efectos secundarios adversos típicamente asociados con los tratamientos alternativos. Por ejemplo, los agentes anticancerosos eficaces prolongan la capacidad de supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento celular de proliferación rápida asociado con el neoplasma, o efectúan una regresión del neoplasma.

Los compuestos de Fórmula (I) forman sales que están también comprendidas en el alcance de la presente invención. El término “sal(es)”, tal como se emplea en el presente documento, denota las sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene un resto básico, tal como, pero sin limitarse a un grupo piridinilo, y un resto ácido, tal como, pero sin limitarse a un grupo dihidrogenofosfato, se pueden formar grupos de iones híbridos (“sales internas”) y se han incluido en el término “sal(es)” tal como se usa en el presente documento. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque son también útiles otras sales, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que se pueden emplear durante las preparaciones. Se pueden formar sales de los compuestos de Fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como aquel en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido por la liofilización.

La expresión “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), tal como se usa en el presente documento, a no ser que se indique otra cosa, incluye las sales que contienen los aniones o cationes farmacológicamente aceptables, tales como sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucoronato, mesilato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, sulfato, bencenosulfonato, *p*-toluensulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Los compuestos de Fórmula (I) forman sales que se pueden utilizar, por ejemplo, para aislar y/o purificar los compuestos de Fórmula (I). Se pueden formar sal(es) de los compuestos de Fórmula (I) haciendo reaccionar, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) con, por ejemplo, una cantidad equivalente de ácido o base en un medio que permita a la sal formada de esta manera, por ejemplo, tanto precipitarse, como aislarse mediante liofilización.

La(s) sal(es) ácida(s) a modo de ejemplo que los compuestos de Fórmula (I) pueden formar con ácidos inorgánicos y/u orgánicos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, las sales de acetato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bitartrato, citrato ácido, citrato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gentisinato, gluconato, glucoronato, glutamato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, isonicotinato, maleato, mesilato, metanosulfonato, nitrato, pantotenato, fosfato, fosfato ácido, sacarato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, *p*-toluensulfonato, lactato, y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Se pueden formar dichas sales de acuerdo con los procedimientos conocidos por una persona normalmente experta en la técnica.

La(s) sal(es) básica(s) que los compuestos de Fórmula (I) pueden formar con bases inorgánicas y/u orgánicas incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, sales de amonio; sales de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como, por ejemplo, sales de calcio y magnesio; sales formadas con bases orgánicas, tales como, por ejemplo, benzatinas, dicitclohexilaminas, 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (trisamina o tris), hidrabaminas (tales como, por ejemplo, *N,N*-bis(deshidroabietil)etilendiamina), *n*-metil-D-glucaminas, *N*-metil-D-glicamidas, y *t*-butil aminas; sales formadas con aminoácidos, tales como, por ejemplo, arginina y lisina; y sales formadas utilizando agentes, tales como, por ejemplo, haluros de alquilo inferiores (por ejemplo, cloruros bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), dialquil sulfatos (por ejemplo, dimetil, dietil, dibutil, y diamil sulfatos), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), y haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) para cuaternizar grupos básicos que contienen nitrógeno). Se pueden formar dichas sales de acuerdo con procedimientos conocidos por una persona normalmente experta en la técnica.

El término “profármaco” tal como se emplea en el presente documento denota un compuesto que, tras la administración a un sujeto, experimenta conversión química mediante procedimientos metabólicos o químicos para dar como resultado el compuesto de Fórmula (II) o una de sus sales. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármaco(s). Para los ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

- a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 112, pp. 309-396, editado por K. Widder y col. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," por H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); y
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8: 1-38 (1992).

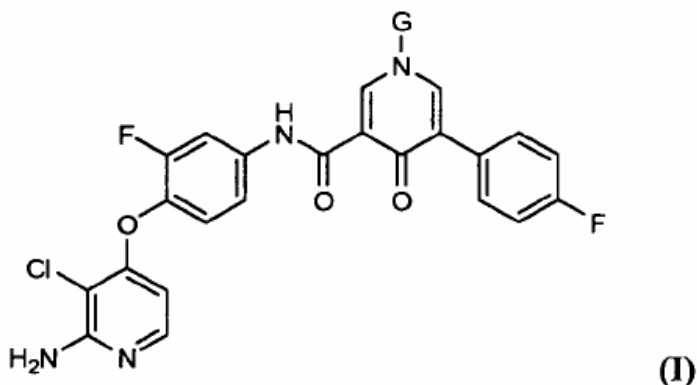
La expresión “amplificación génica”, tal como se usa en el presente documento significa la síntesis selectiva de un fragmento de ADN que da como resultado múltiples copias del gen o fragmento Met del cromosoma en el que Met está codificado.

La frase "mutación de Met activada" tal como se usa en el presente documento significa un cambio selectivo en la secuencia del ADN de Met que da como resultado una proteína Met que está fosforilada constitutivamente (es decir, permanentemente).

5 La expresión "estimulación de HGF", tal como se usa en el presente documento significa la capacidad de HGF de unirse a su receptor análogo (Met) de tal manera que activa el receptor, lo que da como resultado una respuesta fenotípica. En el caso de Met, esto puede ser proliferación celular, motilidad, diferenciación y/o supervivencia.

El término "paciente" tal como se usa en el presente documento abarca todas las especies de mamíferos, incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros, y gatos; y preferiblemente, seres humanos.

En una realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I):



10

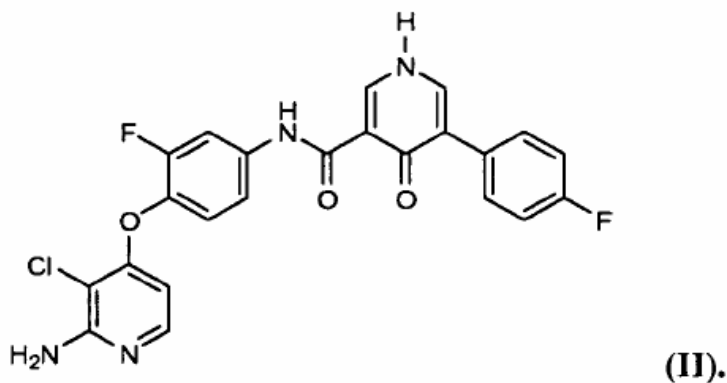
o sus fórmulas, en las que:

G es H, -CHX-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, o -CHX-OC(=O)Z;

X es H o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

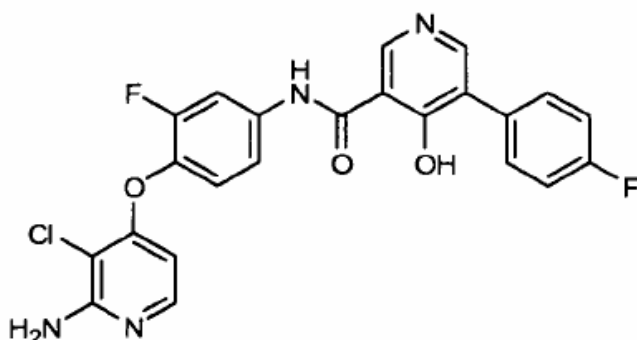
15 Z es alquilo, cicloalquilo, arilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son de forma independiente H y/o alquilo.

En una realización, se proporciona el compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales en el que G es H. El compuesto de esta realización tiene la estructura representada por la Fórmula (II):



El compuesto de Fórmula (II) puede existir en la forma enol representada por la siguiente fórmula

20

**(II-enol).**

Tal como se usa en el presente documento, los términos “compuestos de Fórmula (II)” y “compuesto de Fórmula (I) en el que G es H” se refieren al compuesto de Fórmula (II) en la forma ceto, la forma enol, o cualquier mezcla que comprenda las formas ceto y enol.

- 5 En otra realización, se proporciona el compuesto de Fórmula (II) como una sal. Los ejemplos de sales del compuesto de Fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a, sales de ácido trifluoroacético y sales de ácido clorhídrico.

En una realización, se proporcionan compuestos de Fórmula (I) o sus sales, en los que

G es H, -CHX-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, o -CHX-OC(=O)Z;

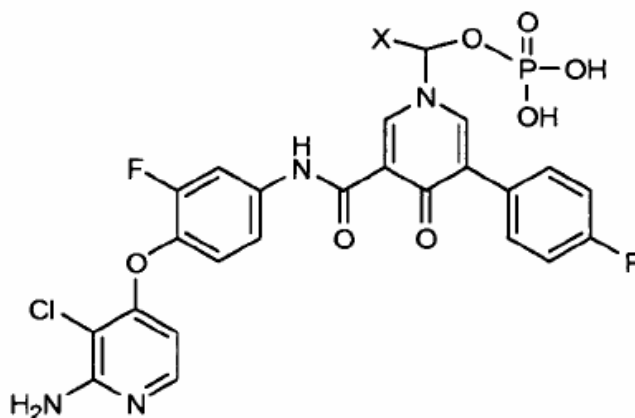
X es H o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

- 10 Z es alquilo, cicloalquilo, arilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; y

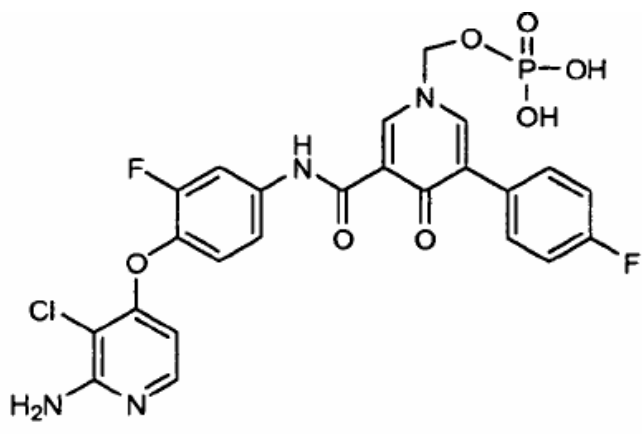
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son de forma independiente H y/o alquilo.

15 Preferiblemente, X es H o metilo. Los compuestos o sus sales de esta realización son útiles como profármacos del compuesto de Fórmula (II). Tras la administración a un mamífero, los compuestos de esta realización o sus sales farmacéuticamente aceptables, experimentan la conversión química *in vivo* mediante procesos metabólicos o químicos para dar como resultado el compuesto de Fórmula (II).

20 En una realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I) o sus sales, en los que G es -CHX-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>; X es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> y R<sup>2</sup> son de forma independiente H y/o alquilo. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de la Fórmula (III):

**(III).**

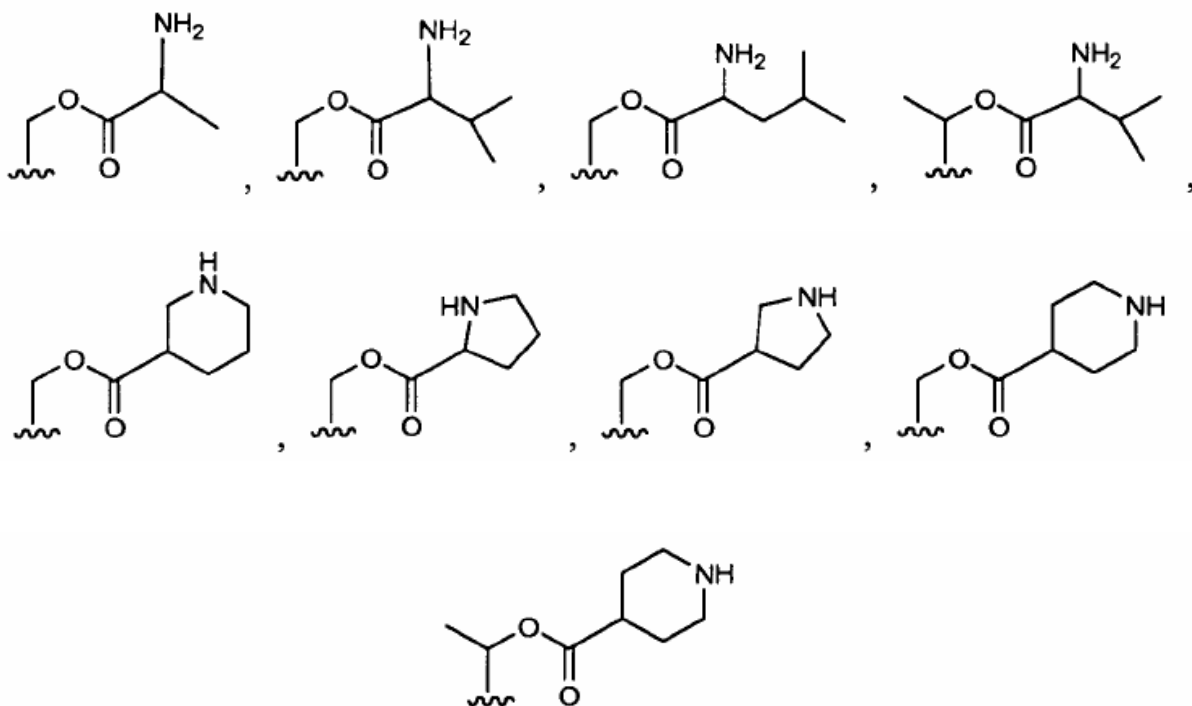
25 Preferiblemente, X es H, metilo, metilo sustituido, etilo, o etilo sustituido; de forma más preferible, X es H o metilo, lo más preferible X es H. Se pueden proporcionar los compuestos de Fórmula (III) como sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de etanolamina, bis-etanolamina, trisamina, bis-trisamina, o N-metil-D-glucamina. Un ejemplo de un compuesto de Fórmula (III) es el compuesto de Fórmula (IIIa):



5 que se puede proporcionar como una sal. Las sales adecuadas del compuesto de Fórmula (IIIa) incluyen, pero no se limitan a, sales de etanolamina, bis-etanolamina, trisamina, y bis-trisamina. Los compuestos de Fórmula (III) o sus sales de esta realización son útiles como profármacos del compuesto de Fórmula (II).

En una realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I) o sus sales, en los que G es -CHX-OC(=O)Z; X es H o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; Z es alquilo, cicloalquilo, arilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son de forma independiente H y/o alquilo. Preferiblemente, X es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido; de forma más preferible, H, metilo, etilo, metilo sustituido, o etilo sustituido; y lo más preferible, H o metilo. Preferiblemente, Z es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, fenilo sustituido, heterociclilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido. De forma más preferible, Z es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con -NH<sub>2</sub> o heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende un heteroátomo de nitrógeno, tal como grupos pirrolidinilo y piperidinilo. Los compuestos de Fórmula (II) o sus sales de esta realización son útiles como profármacos del compuesto de Fórmula (II).

En otra realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I) o sus sales, en los que G es:



o

20 Se pueden proporcionar los compuestos de esta realización como sales. Los compuestos o sus sales de esta realización son útiles como profármacos del compuesto de Fórmula (II).

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo del mencionado es:

- N-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida (1);  
 (3-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil  
 dihidrogenofosfato (2);  
 (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil 2-  
 5 aminopropanoato (3);  
 (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-(4H)-il)metil 2-amino-  
 3-metilbutanoato (4);  
 (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil 2-  
 amino-4-metilpentanoato (5);  
 10 (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil piperidina-  
 3-carboxilato (6);  
 (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil  
 pirrolidina-2-carboxilato (7);  
 (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-(4H)-il)metil  
 15 pirrolidina-3-carboxilato (8);  
 (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil piperidina-  
 4-carboxilato (9);  
 1-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)etil piperidina-  
 4-carboxilato (10);  
 20 (2S)-1-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)etil 2-  
 amino-3-metilbutanoato (11); o  
 (3-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil 1-  
 metilpiperidina-4-carboxilat (12).

El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), conocido también como factor de dispersión (SF), debido a su  
 25 capacidad para perturbar la formación de colonias *in vitro*, es una citoquina derivada del mesénquima conocida por  
 inducir respuestas pleiotrópicas múltiples en células normales y neoplásicas (Sonnenberg y col., J. Cell Biol., 123:  
 223-235 (1993); Matsumoto y col., Crit. Rev. Oncog., 3: 27-54 (1992); y Stoker y col., Nature, 327: 239-242 (1987)).  
 Estas respuestas son conocidas por incluir la proliferación en células epiteliales y endoteliales, la disociación de  
 30 colonias epiteliales en células individuales, la estimulación de la motilidad (motogénesis) de las células epiteliales, la  
 supervivencia celular, la inducción de la morfogénesis celular (Montesano y col., Cell, 67: 901-908 (1991)), y el  
 fomento de la invasión (Stella y col., Int. J. Biochem. Cell Biol., 12: 1357-1362 (1999) y Stuart y col., Int. J. Exp.  
 Path., 81: 17-30 (2000)), todos ellos procesos críticos que subyacen a la metástasis. Se ha notificado también que  
 HGF fomenta la angiogénesis (Bussolino y col., J. Cell Biol., 119: 629-641 (1992)). Además, HGF juega un papel  
 35 crítico en la regeneración tisular, la cicatrización de las heridas, y los procesos embrionarios normales, todos los  
 cuales son dependientes de la motilidad y la proliferación celular.

HGF inicia estos procesos fisiológicos a través de una elevada afinidad de unión con su receptor análogo, el  
 receptor tirosina quinasa de la proteína Met, un protooncogén identificado (Park y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA,  
 84: 6379-6383 (1987) y Bottaro y col., Science, 251: 802-804 (1991)). La forma madura de Met consiste en una  
 40 subunidad  $\alpha$  externa muy glicosilada así como una subunidad  $\beta$  con un dominio extracelular grande, un segmento  
 transmembrana y un dominio tirosina quinasa citoplásmico. La participación del ligando induce la dimerización de  
 Met que da como resultado un receptor activado autofosforilado. La activación de Met promueve cascadas de  
 transducción de la señal como las definidas por las transfosforilación de los restos clave de tirosina citoplásmica  
 responsables de reclutar múltiples proteínas efectoras (Furge y col., Oncogene, 19: 5582-5589 (2000)). Estas  
 45 incluyen la subunidad p85 de la quinasa PI3, la fosfolipasa  $C\gamma$  (Gaul y col., Oncogene, 19: 1509-1518 (2000)), las  
 proteínas adaptadoras Grb2 y Shc, la proteína fosfatasa SHP2 y Gab1. El último adaptador ha emergido como la  
 principal molécula de acoplamiento en la dirección 3' que consigue fosforilar la tirosina en respuesta a la ocupación  
 del ligando (Schaeper y col., J. Cell Biol., 149: 1419-1432 (2000); Bardelli y col., Oncogene, 18: 1139-1146 (1999) y  
 Sachs y col., J. Cell Biol., 150: 1375-1384 (2000)). Se ha notificado la activación de otras moléculas de señalización  
 50 en las células estimuladas con HGF, las más notables Ras, las quinasas MAP, STAT, ERK-1, 2 y FAK (Tanimura y  
 col., Oncogene 17: 57-65 (1998); Lai y col., J. Biol. Chem., 275: 7474-7480 (2000) y Furge y col., Oncogene, 19:  
 5582-5589 (2000)). Ha sido bien establecido el papel de muchas de estas moléculas de señalización en la  
 proliferación celular.

Met, también denominado como receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR), se expresa  
 55 predominantemente en células epiteliales pero se ha identificado también en células endoteliales, mioblastos,  
 células hematopoyéticas y neuronas motoras. La expresión en exceso de HGF y la activación de Met se ha asociado  
 con el inicio y la progresión en numerosos tipos de tumores diferentes así como en la promoción de la enfermedad  
 metastásica. Las evidencias iniciales que vinculan Met al cáncer se han apoyado en la identificación de mutaciones  
 de aminoácidos sin sentido en el dominio de la quinasa, que predisponen a los individuos a carcinomas renales  
 60 papilares (CRP) y carcinomas hepatocelulares (CHC) (Lubensky y col., Amer. J. Pathology, 155: 517-526 (1999)).  
 Se han identificado también formas mutadas de Met en cáncer de ovario, CHC infantil, carcinoma gástrico,  
 carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, metástasis  
 colorrectal (Christensen y col., Cancer Res., 63: 7345-7355 (2003); Lee y col., Oncogene, 19: 4947-4953 (2000) y  
 Dizenzo y col., Clin. Cancer Res., 1: 147-154 (1995)). Además, la evidencia adicional que apoya el papel de Met en



el cáncer se basa en la expresión en exceso de HGF y el receptor Met en diversos tumores que incluyen los carcinomas de tiroides, ovario y de páncreas. Se ha demostrado también que se amplifica en metástasis hepáticas de carcinomas colorrectales (Rong y col., *Cancer Res.*, 55: 1963-1970 (1995); Rong y col., *Cancer Res.*, 53: 5355-5360 (1993); Kenworthy y col., *Br. J. Cancer*, 66: 243-247 (1992) y Scarpino y col., *J. Pathology*, 189: 570-575 (1999)). TPR-Met (una forma activada similar a BCR/Abl en LMC), se ha descrito e identificado en el carcinoma gástrico humano (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88: 4892-4896 (1991)). En pacientes con cáncer de mama invasivo y en un estudio reciente en pacientes de pulmón de células no pequeñas, la expresión tanto del receptor como del ligando es predictora de una disminución de la supervivencia, relacionando adicionalmente a Met con la progresión del tumor (Camp y col., *Cancer*, 86: 2259-2265 (1999) y Masuya y col., *Br. J. Cancer*, 90: 1555-1562 (2004)). En general, la mayor parte de tumores y de líneas celulares tumorales humanas de origen mesenquimal expresan de forma inadecuada HGFR y/o HGF.

Numerosos datos experimentales apoyan el papel de HGF y de Met en la invasión, crecimiento, supervivencia y progresión del tumor, lo que conduce en última instancia a la metástasis. Preclínicamente, la expresión transgénica de HGF da como resultado un fenotipo metastásico (Takayama y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 701-706 (1997)) y un Met amplificado / expresado en exceso transforma espontáneamente las células NIH-3T3 (Cooper y col., *EMBO J.*, 5: 2623-2628 (1986)).

Agentes biológicos, tales como ribozimas, anticuerpos y ARN de sentido contrario dirigidos tanto a HGF como a Met han demostrado inhibir la tumorigénesis (Stabile y col., *Gene Therapy*, 11: 325-335 (2004); Jiang y col., *Clin. Cancer Res.*, 9: 4274-4281 (2003) y Genentech US 6.214.344 (2001)). De esta manera, se espera que los moduladores selectivos de las pequeñas moléculas de quinasas que hacen diana en Met tengan potencial terapéutico para el tratamiento de los cánceres en los que la activación del receptor de Met juega un papel crítico en el desarrollo y la progresión de los tumores mamarios y las metástasis secundarias. Se sabe también que HGF regula la angiogénesis, un proceso crítico del crecimiento y la diseminación del tumor. Por tanto, existe también un potencial para que este tipo de moduladores afecte a las enfermedades dependientes de la angiogénesis, que pueden incluir entre otras, retinopatía diabética, degeneración macular, obesidad y enfermedad inflamatoria tal como artritis reumatoide.

El compuesto de Fórmula (II) es útil para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, los cánceres dependientes de la activación de Met. La activación de Met está regulada por la amplificación génica, una mutación de Met activada y/o una estimulación de HGF. De esta manera, el tratamiento comprende administrar al paciente el compuesto de Fórmula (II) o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. Se ha encontrado que el compuesto de Fórmula (II) es especialmente útil para tratar el cáncer debido a un aumento de la potencia sobre los inhibidores de la quinasa Met conocidos. Además, el compuesto de Fórmula (II) es especialmente útil para tratar el cáncer debido a que tiene también actividad como inhibidor de VEGFR (receptor del factor de crecimiento endometrial vascular), tal como un inhibidor de VEGFR-2.

En una realización, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. Preferiblemente, en la presente realización, el cáncer sujeto de tratamiento es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas / vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, melanoma, glioblastomas / astrocitomas, MHF / fibrosarcoma, o mesotelioma.

En el tratamiento del cáncer, es a menudo ventajosa una combinación de agentes quimioterapéuticos y/u otros tratamientos (por ejemplo, radioterapia). El segundo (o tercer) agente puede tener un mecanismo de acción igual o diferente que el agente terapéutico primario. Puede ser especialmente útil emplear combinaciones de fármacos citotóxicos en las que los dos o más fármacos se administran actúan de diferentes maneras o en diferentes fases del ciclo celular, y/o en las que los dos o más fármacos tienen toxicidades o efectos secundarios no solapantes, y/o en el que los fármacos que se combinan tienen cada uno una eficacia demostrada en el tratamiento del estado patológico concreto manifestado por el paciente.

La expresión "agente anticanceroso adicional" se refiere a un fármaco seleccionado entre uno cualquiera o más de los siguientes agentes alquilantes (que incluyen mostazas de nitrógeno, alquil sulfonatos, nitrosoureas, derivados de etilenimina, y triacenos); antiangiogénicos (que incluyen inhibidores de la metaloproteínasa de matriz), antimetabolitos (que incluyen inhibidores de la adenosina desaminasa), antagonistas del ácido fólico, análogos de la purina, y análogos de la pirimidina), antibióticos o anticuerpos (que incluyen anticuerpos monoclonales, anticuerpos CTLA-4, antraciclinas), inhibidores de la aromatasa, modificadores de la respuesta del ciclo celular; enzimas; inhibidores de la proteína farnesil transferasa, agentes hormonales y antihormonales y esteroides (que incluyen análogos sintéticos, glucocorticoides, estrógenos / antiestrógenos [por ejemplo, SERM], andrógenos / antiandrógenos, progestinas, antagonistas del receptor de la progesterona, y agonistas y antagonistas de liberación de la hormona luteinizante [LHRH]); moduladores del sistema factor de crecimiento de tipo insulina (IGF) / receptor del factor de crecimiento de tipo insulina (IGFR) (que incluyen los inhibidores de IGFR1), inhibidores de la señalización de la integrina; inhibidores de las quinasas (que incluyen inhibidores multiquinasas y/o inhibidores de la quinasa Src o Src/abl, inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas [CDK], anticuerpos panHer, her-1 y her-2, inhibidores de VEGF, que incluyen anticuerpos dirigidos contra VEGF, inhibidores de EGFR, inhibidores de las

5 proteínas activados por mitógenos [MAP], inhibidores de MEK; inhibidores de la quinasa Aurora, inhibidores de PDGF, y otros inhibidores de las tirosina quinasa o inhibidores de las serina / treonina quinasa; agentes perturbadores de los microtúbulos, tales como ecteinascidinas o sus análogos y derivados; agentes estabilizadores de los microtúbulos tales como los taxanos, y los Epolitones que se producen naturalmente y sus análogos sintéticos y semisintéticos; agentes de unión a microtúbulos, agentes de desestabilización (que incluyen los alcaloides de la vinca); inhibidores de la topoisomerasa; inhibidores de la proteína prenil-transferasa; complejos de coordinación con el platino; inhibidores de la transducción de la señal; y otros agentes utilizados como agentes anticancerosos y citotóxicos tales como modificadores de la respuesta biológica, factores de crecimiento, e inmunomoduladores.

10 De acuerdo con esto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros tratamientos anticancerosos útiles en el tratamiento del cáncer u otras enfermedades proliferativas. La invención del presente documento comprende además el uso del compuesto de Fórmula (I) o de sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables en la preparación de medicamento para el tratamiento del cáncer, y/o comprende el envasado del compuesto de Fórmula (I) del presente documento junto con las instrucciones de que el compuesto se puede utilizar en combinación con otros agentes y tratamientos anticancerosos o citotóxicos para el tratamiento del cáncer. La presente invención comprende además combinaciones del compuesto de Fórmula (I) y uno o más agentes adicionales en forma de kit, por ejemplo, en el que se empaquetan juntos o colocados en envases separados que se van a comercializar juntos como un kit, o en el que se envasan para formularse juntos.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden formular o administrarse simultáneamente con otros agentes terapéuticos que se seleccionan por su utilidad concreta para resolver los efectos secundarios asociados con las condiciones anteriormente mencionadas. Se pueden formular, por ejemplo, los compuestos de la presente invención con agentes para evitar las náuseas, la hipersensibilidad y la irritación gástrica, tales como antieméticos, y antihistamínicos H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>.

25 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos adicionales, y por tanto, existen en dos o más formas estereoisoméricas. La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros individuales, sus formas tautoméricas individuales, junto con sus mezclas.

30 Se puede conseguir la separación de los diastereoisómeros mediante técnicas convencionales, *por ejemplo*, mediante cristalización fraccionada, cromatografía de H.P.L.C. de una mezcla estereoisomérica de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales o derivados adecuados. Se puede preparar también un enantiómero individual del compuesto a partir del correspondiente intermedio ópticamente puro o mediante resolución, tal como mediante H.P.L.C. del correspondiente racemato utilizando un soporte quiral adecuado o mediante cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas por la reacción del correspondiente racemato con un ácido o base ópticamente activo adecuado, según sea apropiado.

35 También en el ámbito de la presente invención se encuentra un tipo de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable en asociación con uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables (denominados conjuntamente en el presente documento como materiales "portadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar mediante cualquier ruta adecuada, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, mucosal, o parenteral, que incluye por vía intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos, adyuvantes y portadores convencionales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el vehículo farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente desintegrante tal como crospovidona. La mezcla portadora puede cargarse en una cápsula de gelatina o comprimirse como un comprimido.

45 Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se pueden procesar de acuerdo con los procedimientos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para la administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

50 Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en la forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en la forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad concreta del principio activo. Los ejemplos de dichas unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, estas pueden contener una cantidad de principio activo de aproximadamente 1 a 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a 500 mg, de forma más preferible de aproximadamente 5 a 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo de la dolencia del paciente y de otros factores, pero, una vez de nuevo, se puede determinar utilizando procedimientos rutinarios.

Las cantidades de compuestos que se administran y la pauta posológica del tratamiento para un estado patológico con los compuestos y/o las composiciones de la presente invención dependen de una variedad de factores, que

incluyen la edad, el peso, el sexo y la condición médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la ruta y la frecuencia de la administración, y el compuesto concreto empleado. De esta manera, la pauta posológica puede variar ampliamente, pero se puede determinar de forma rutinaria utilizando procedimientos normalizados. Puede ser adecuado una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 1500 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y lo más preferible de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria se puede administrar en una a cuatro dosis por día.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de la presente invención se combinan de forma ordinaria con uno o más adyuvantes adecuados para la ruta indicada de administración. Si se administran por vía oral, los compuestos se pueden premezclar con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanólicos, ésteres de alquilcelulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y/o alcohol polivinílico, y a continuación comprimirse o encapsularse para una administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que se puede proporcionar en una dispersión del compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

La fase oleosa de las emulsiones que comprenden los compuestos de Fórmula (I) puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o con un aceite o con una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizante. Se prefiere también incluir un aceite y una grasa. En conjunto, el(los) emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituyen la así denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la así denominada pomada emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones en forma de cremas. Los emulsificantes y los estabilizantes de la emulsión adecuados para el uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solución del compuesto activo en la mayoría de los aceites que se va a utilizar probablemente en las formulaciones farmacéuticas es muy baja. De esta manera, la crema sería preferiblemente un producto no graso, que no tiña y que sea lavable con una adecuada consistencia para evitar las fugas de los tubos u otros recipientes. Se pueden usar los ésteres de alquilo, monobásicos o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol o ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Estos se pueden usar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. De forma alternativa, se pueden usar lípidos de elevado punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones para inyecciones estériles isotónicas, acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones se pueden preparar a partir de polvos o gránulos estériles utilizando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para el uso en las formulaciones para la administración oral o utilizando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de almidón, aceite de semillas 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 son bien y ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse también mediante inyección como una composición con vehículos adecuados que incluyen solución salina, dextrosa, o agua, o con ciclodextrina (*es decir*, CAPTISOL®, cosolvente de solubilización (*es decir*, propilenglicol) o solubilización micelar (*es decir*, Tween 80).

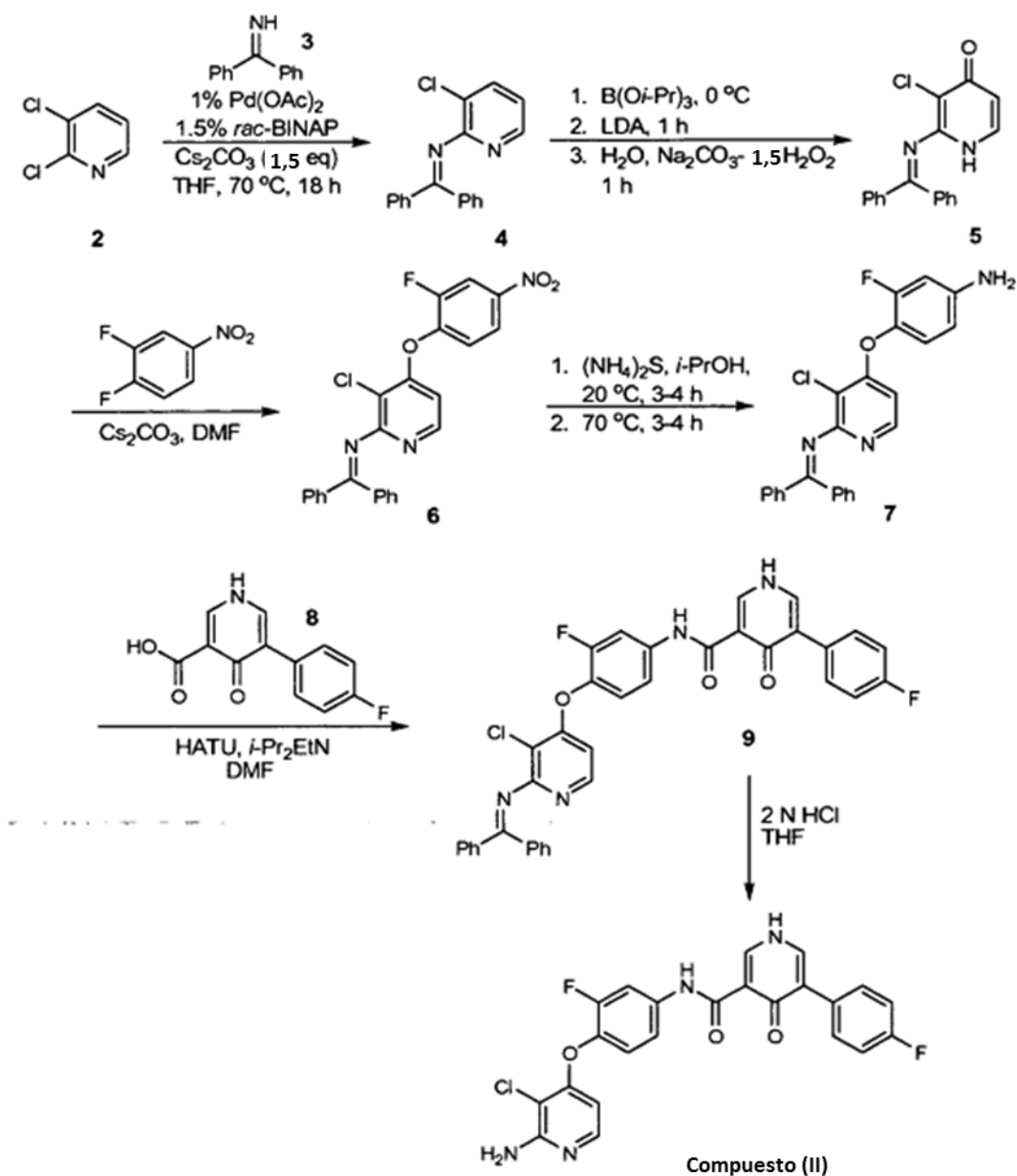
La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como un solvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, encuentran uso ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, tampones, etc. Se pueden preparar adicionalmente comprimidos y píldoras con revestimientos entéricos. Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, endulzantes, aromatizantes y perfumantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables; y opcionalmente un agente adicional seleccionado entre un

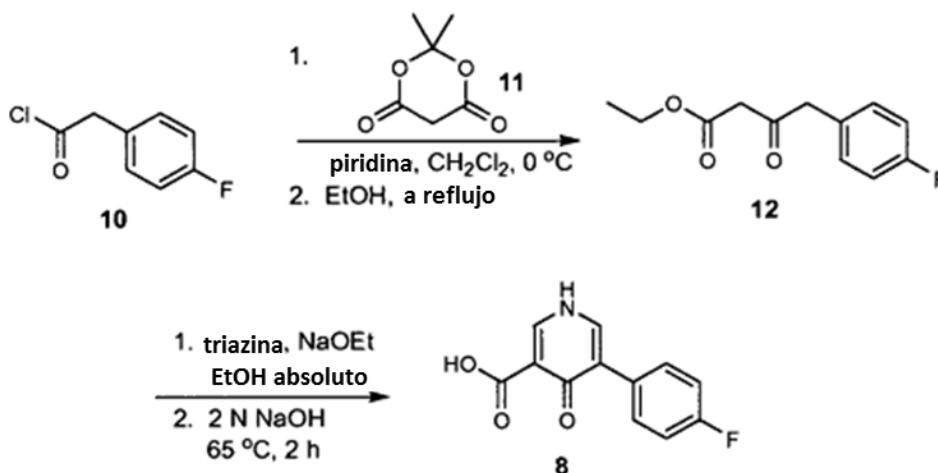
- agente inhibidor de las quinasas (molécula pequeña, polipéptido, anticuerpo, etc), un inmunosupresor, un agente anticanceroso, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un antibiótico contra la hiperproliferación vascular; y cualquier vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden comprender opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluyendo, por ejemplo, agentes inhibidores de las quinasas (molécula pequeña, polipéptido, anticuerpo, etc), inmunosupresores, agentes anticancerosos, agentes antivíricos, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, antibióticos o compuestos contra la hiperproliferación vascular.
- Los vehículos, adyuvantes y portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en las formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de administración polimérica similares, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Ciclodextrinas tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen las 2 y 3 hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados que pueden utilizarse también de forma ventajosa para potenciar la liberación de los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.
- Se pueden preparar compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con los siguientes Esquemas 1 a 4. Los compuestos se sintetizan fácilmente utilizando los procedimientos sintéticos conocidos por un experto en la técnica. Los solvatos (*por ejemplo*, los hidratos y las sales) de los compuestos descritos están también comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Se conocen en general en la técnica los procedimientos de solvatación y de formación de sales. De acuerdo con esto, los compuestos y los ejemplos de la presente invención pueden estar en forma libre o de hidrato, y pueden obtenerse mediante los procedimientos ejemplificados en los siguientes esquemas a continuación.
- El compuesto de Fórmula (II) puede prepararse fácilmente utilizando la secuencia sintética que se reseña en el Esquema 1. La reacción de la 2,3-dicloropiridina (**2**) con difenilmetanimina (**3**) en presencia de una cantidad catalítica de acetato de paladio (II), BINAP racémico (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftileno) y carbonato de cesio en THF puede proporcionar la benzofenona imina **4**. La metalación-borilación-oxidación del intermedio **4** tal como se denota en el Esquema 1 puede proporcionar la 3-cloro-2-(difenilmetileneamino) piridin-4(1H)-ona (**5**), que puede a continuación tratarse inmediatamente con 1,2-difluoro-4-nitrobenceno y una base, tal como carbonato de cesio para dar como resultado el intermedio **6**. La reducción quimioselectiva del sustituyente nitro del intermedio **6** con por ejemplo, sulfuro de amonio en isopropanol, puede proporcionar la amina **7**. A continuación se puede acoplar el intermedio **7** al ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico (**8**) utilizando reactivos de acoplamiento de péptidos normalizados, tales como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) para obtener el intermedio **9**. A continuación, la hidrólisis catalizada por ácido de la imina **9** puede proporcionar el compuesto deseado (II).

## ESQUEMA 1



- 5 El intermedio ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico (**8**) se puede obtener utilizando la química descrita en el Esquema 2. De esta manera, se puede tratar el cloruro de 2-(4-fluoroenil)acetilo (**10**) con 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) en presencia de piridina y se puede someter a refluxo el aducto resultante en etanol para dar como resultado el 4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (**12**). El tratamiento del intermedio **12** con triazina y etóxido de sodio en etanol puede proporcionar el intermedio de éster del requisito, que se puede
- 10 hidrolizar fácilmente en presencia de hidróxido de sodio a temperatura elevada para dar lugar al intermedio **8**.

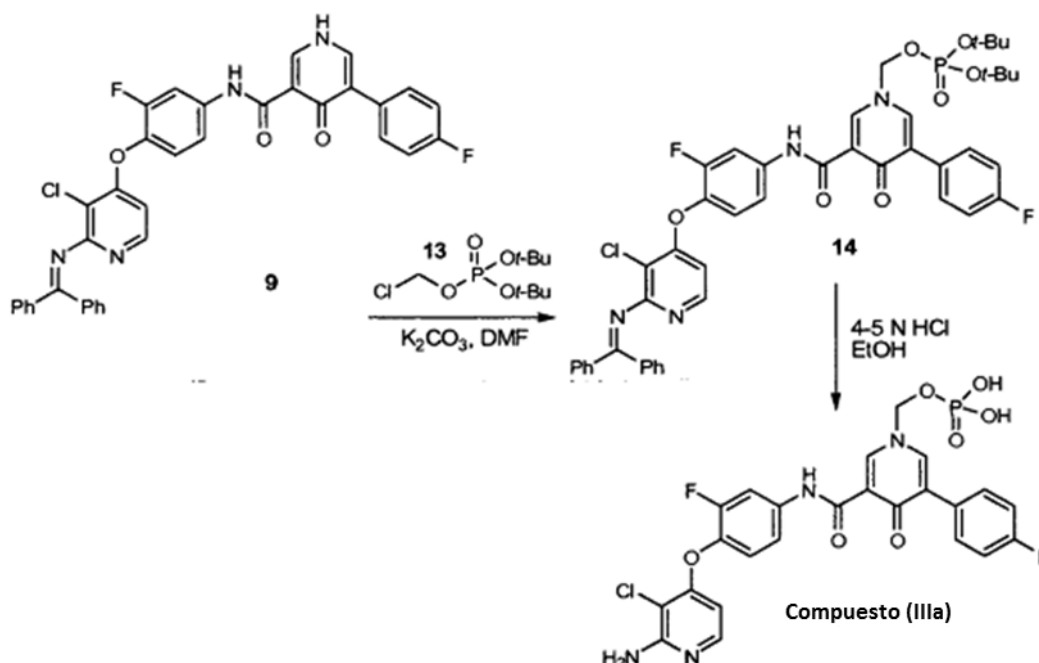
## ESQUEMA 2



5 El profármaco fosfatado, Compuesto (IIIa), que implica enlazar un grupo fosfato al nitrógeno de la piridinona del Compuesto (II) mediante el enlazador de hidroximetilo autoescindible, se puede preparar utilizando la ruta sintética descrita en el Esquema 3. El tratamiento del intermedio **9** con *di-tert*-butil clorometil fosfato (**13**, véase el documento: PCT WO 2005/090367) en presencia de una base, tal como carbonato de potasio en DMF puede proporcionar el intermedio protegido **14**. La desprotección global de **14** en condiciones ácidas en etanol puede dar lugar al profármaco de fosfato deseado, Compuesto (IIIa).

10

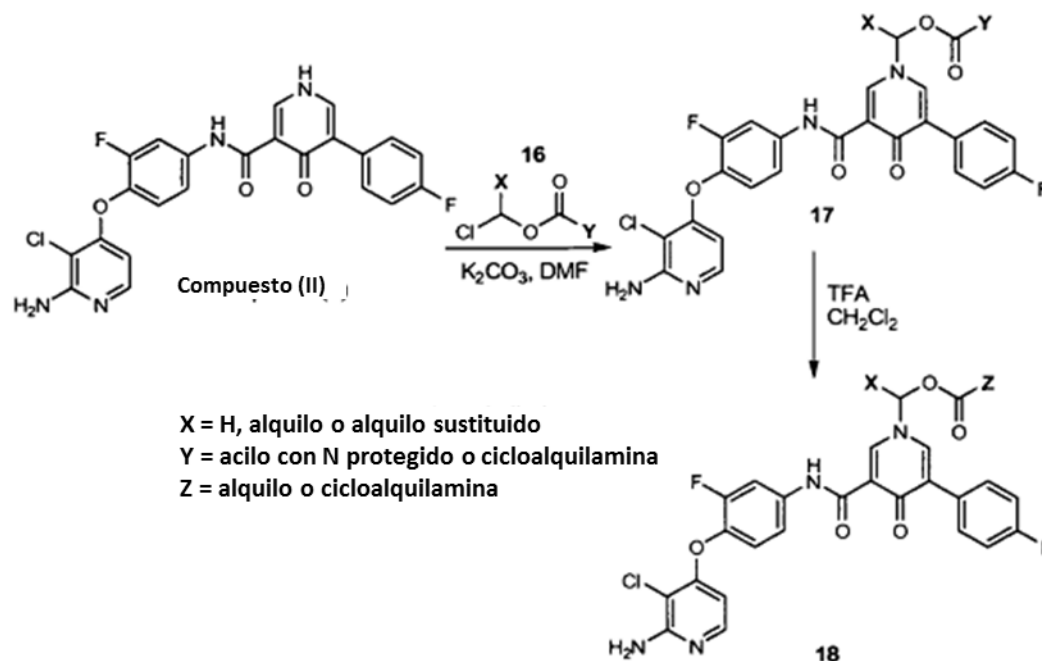
## ESQUEMA 3



15

Se pueden enlazar también los aminoácidos con el Compuesto (II) mediante el enlazador de hidroximetilo, de una manera similar a la descrita anteriormente utilizando la secuencia sintética ilustrada en el Esquema 4. Los ésteres de clorometilo **16**, derivados de los aminoácidos N protegidos correspondientes (que utilizan los procedimientos descritos en Synth. Commun., 14: 857-864 (1984) and Synth. Commun., 24: 767-772 (1994)) se pueden hacer reaccionar con el Compuesto (II) en presencia de una base, tal como carbonato de potasio para dar como resultado el intermedio **17**. La eliminación del grupo protector de nitrógeno, en este caso un grupo Boc (t-butil carbamato), en condiciones ácidas puede dar lugar al profármaco **18** del éster de aminoácido deseado.

## ESQUEMA 4



## Ejemplos

5 La invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan únicamente por medio de ilustración. A partir de la discusión anterior y los Ejemplos, un experto en la técnica puede dilucidar las características esenciales de la presente invención, y sin apartarse de su espíritu y alcance, puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la presente invención a los diversos usos y condiciones. Como resultado, la presente invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos que se muestran a continuación en el presente documento, sino que en su lugar está definida por las reivindicaciones adjuntas a este documento.

10 Todas las reacciones se llevaron a cabo con agitación magnética continua en una atmósfera de nitrógeno o argón seco. Todas las evaporaciones y concentraciones se llevaron a cabo en un evaporador rotatorio a presión reducida. Se utilizaron reactivos comerciales tal como se recibieron sin purificación adicional. Los solventes fueron de calidad anhidra comercial y se utilizaron sin secado o purificación adicionales. Se llevó a cabo la cromatografía instantánea utilizando gel de sílice (EMerck Kieselgel 60, 0,040-0,060 mm).

15 Se llevó a cabo la HPLC en fase inversa analítica (RP) utilizando una columna Phenomenex Luna C18 S5 4,6 mm X 50 mm o una columna YMC S5 ODS de 4,6 X 50 mm. En cada caso, se utilizó un gradiente lineal de 4 min (desde 100% A: %0 B a 0% A: 100% B) con el siguiente sistema de fase móvil: A = 90% de H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,2% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; B = 90% de MeOH/H<sub>2</sub>O + 0,2% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> a un caudal = 4 ml/min y detección a 220 nm.

20 Se llevó a cabo la HPLC en fase inversa preparativa (RP) con un gradiente lineal de elución utilizando metanol al 10%, agua al 90%, TFA al 0,1% (solvente A) y metanol al 90%, agua al 10%, TFA al 0,1% (solvente B) y detección a 220 nm sobre una de las siguientes columnas: **A** – Columna Shimadzu S5 ODS-VP de 20 X 100 mm con un caudal de 20 ml/min; **B** - Columna YMC S5 ODS de 30 X 100 mm con un caudal de 20 ml/min; **C** - Columna Phenomenex de 30 X 250 mm con un caudal de 10 ml/min; **D** - Columna YMC S5 ODS de 20 X 250 mm con un caudal de 10 ml/min; **E** – Columna YMC S10 ODS de 50 X 500 mm con un caudal de 50 ml/min; o **F** – Columna YMC S10 ODS de 30 X 500 mm con un caudal de 20 ml/min.

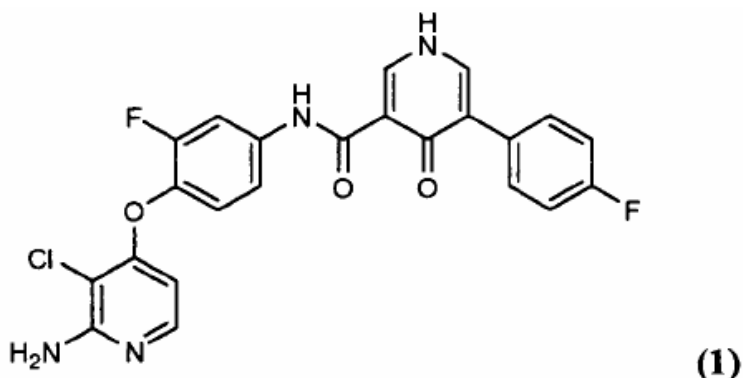
25 El producto final se caracterizó mediante RMN <sup>1</sup>H, RP HPLC, espectrometría de masas con ionización por electropulverización (ESI MS) o con ionización a presión atmosférica /API MS). Se obtuvieron los espectros de RMN <sup>1</sup>H tanto en un instrumento Bruker de 400 MHz como en un JEOL de 500 MHz. Las resistencias del campo se expresaron en unidades de δ (partes por millón, ppm) con respecto a los picos del solvente, y se designaron las multiplicidades de pico como sigue: s, singlete, d, doblete; dd, doblete de dobletes; dm, doblete de multipletes; t, triplete, q, cuartete; br s, singlete amplio; m, multiplete.

30 Se utilizan las siguientes abreviaturas para los reactivos comúnmente utilizados. Boc o BOC: t-butil carbamato; Fmoc: 9H-fluorenilmetil carbamato; TEA: trietilamina; NMM: N-metilmorfolina; Ms: metanosulfonilo; DIEA o DIPEA: diisopropiletilamina o base de Hunig; NMP: N-metilpirrolidina; reactivo BOP: benzotriazol-1-iloxitris(trimetilamino)

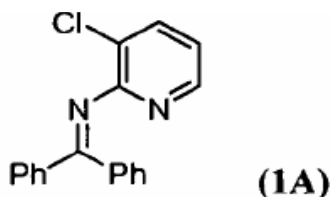
fosfonio hexafluorofosfato; DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida; EDCI: 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato; RT o rt: temperatura ambiente;  $t_R$ : tiempo de retención; h: hora(s); min: minuto(s); PyBroP: bromotripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato; HATU: *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato; TBTU: *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato; DMAP: 4-*N,N*-dimetilaminopiridina; HOBt o HOBT: hidroxibenzotriazol; Na(OAc)3BH: sodio triacetoxiborohidruro; HOAc: ácido acético; TFA: ácido trifluoroacético; LiHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio; DMSO: dimetil sulfóxido; MeCN: acetonitrilo; MeOH: metanol; EtOAc: acetato de etilo; DMF: dimetil formamida; THF: tetrahidrofurano; DCE: 1,2-dicloroetano; Et<sub>2</sub>O: dietil éter; DCM: diclorometano o cloruro de metileno; m-CPBA: ácido 4-cloroperoxibenzoico; -BINAP racémico: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftileno.

## 10 Ejemplo 1

### N-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida

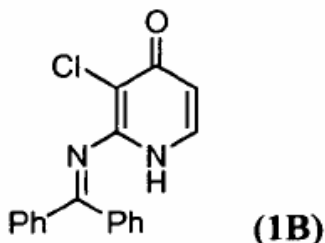


#### Preparación 1A: 3-Cloro-*N*-(difenilmetileno)piridin-2-amina



15 2,3-Dicloropiridina 105,00 g, 710 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,98 g, 17,74 mmol), *rac*-BINAP (16,57 g, 26,61 mmol), carbonato de cesio (346,76 g, 1065 mmol), THF (1,05 L), y benzofenona imina (124,67 ml, 745 mmol) se añadieron a un reactor CHEMGLASS® de 2 litros provisto de un agitador mecánico y un condensador de reflujo. El filtrado resultante se concentró a vacío hasta 1/3 del volumen y se utilizó sin purificación adicional RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,79 (dd, 1 H, *J* = 4,6, 7,6 Hz), 7,19-7,60 (m, 9 H), 7,79-7,95 (m, 2 H), 8,16 (dd, 1 H, *J* = 1,5, 5,1 Hz);  
 20 MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 293,1 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Preparación 1B: 3-Cloro-2-(difenilmetileneamino)piridin-4(1H)-ona

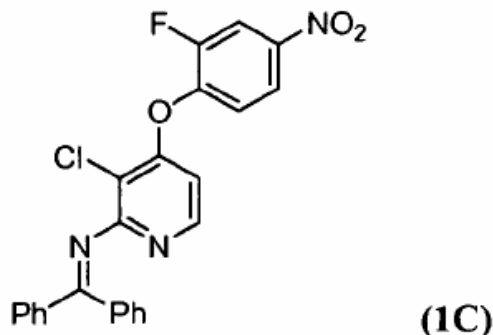


A un reactor CHEMGLASS® de 4 l (provisto de embudo de adición, manta de nitrógeno) se añadió 3-cloro-*N*-(difenilmetileno)piridin-2-amina bruta y triisopropil borato (196,38 ml, 852 mmol). La solución resultante se enfrió a 0°  
 25 C. En un reactor separado se añadió diisopropilamina (169,78 ml, 1207 mmol) y THF (1,05 l). Esta solución se enfrió a 0° C y se añadió *n*-butil litio (683,22 ml, 923 mmol) lentamente. Tras la agitación a 0° C, esta solución se añadió lentamente a la primera solución. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min sin el baño de enfriamiento (la HPLC indicó el consumo del material de partida). Se añadió agua (1,05 l) a la mezcla, seguido por la adición de percarbonato de sodio (336,34 g, 1065 mmol) en una porción. Se dejó agitar la mezcla a 20° C durante 1 h. Se añadió lentamente una solución saturada de NaHSO<sub>3</sub> (~ 1 l). Se eliminó la capa acuosa y se añadió DMF (840,00 ml) a la capa orgánica y se eliminó el THF mediante destilación (el solvente cambia de THF a DMP). Se utilizó el DMF sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,02 (d, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 7,10 (d, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 7,20-7,80 (m,



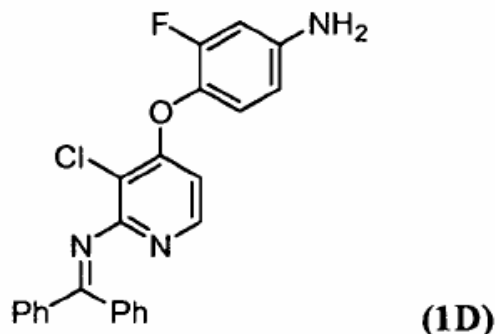
10 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 309,07 (M + H)<sup>+</sup>.

**Preparación 1C: 3-Cloro-N-(difenilmetileno)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi) piridin-2-amina**

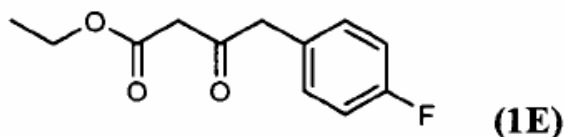


5 A un reactor CHEMGLASS® de 2 l se añadió la 3-cloro-2-(difenilmetileno)piridin-4(1H)-ona (procedente de la reacción anterior, ahora en DMF) y carbonato de cesio (300,52 g, 923 mmol) seguido por la adición de 3,4-difluoronitrobenzoceno (118,15 ml, 1065 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 90° C con agitación durante 2 h. La mezcla se enfrió a 25° C con agitación durante 10 min. A esta solución se añadió agua (1 l). Se extrajo la mezcla con EtOAc (1 l) y se descartó la fase acuosa. Los extractos orgánicos se concentraron para dar como resultado un aceite. El aceite se disolvió en EtOH (200 ml) (a veces se requiere calentamiento). Después se dejó la solución en reposo a 25° C durante 4 h, se recogió un sólido mediante filtración para dar como resultado la 3-cloro-N-(difenilmetileno)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina (104,00 g; rendimiento del 32,73%) como un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,52 (d, 1 H, J = 5,6 Hz), 6,80 (dd, 1 H, J = 8,1, 9,1 Hz), 7,21-7,60 (m, 8 H), 7,78-7,95 (m, 2 H), 8,00 (m, 1 H), 8,11 (dd, 1 H, J = 2,5, 9,6 Hz), 8,17 (d, 1 H, J = 5,6 Hz); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 448,01 (M + H)<sup>+</sup>.

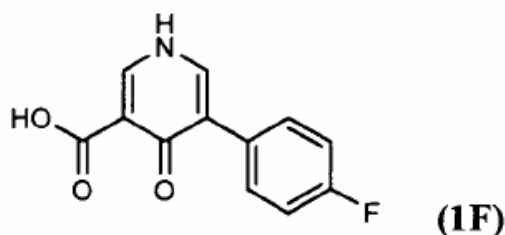
**Preparación 1D: 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-N-(difenilmetileno) piridin-2-amina**



15 Se añadieron los siguientes materiales a un reactor CHEMGLASS® 2 l: 3-cloro-N-(difenilmetileno)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina (110,00 g, 221 mmol), alcohol isopropílico (990,00 ml), sulfuro de amonio (-40% en agua, 297,00 ml, 2324 mmol). Se dejó agitar la mezcla a 20° C durante 3-4 h. La 3-cloro-N-(difenilmetileno)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina no se detectó mediante el análisis de HPLC. Se calentó la mezcla de reacción a 70° C y se dejó agitar durante 3-4 h. Una vez que se completó la reacción, se añadió agua (14 ml/g•LR). La mezcla de reacción se enfrió a 20° C (temperatura de reacción) durante 1 h., tras el enfriamiento precipitó un sólido y se eliminó mediante filtración y se lavó con agua (12.5 ml/g•LR), seguido por heptano:MTBE (4:1; 5 ml/g•LR). Tras la LOD (~25%), se obtuvieron 95,3 g de la 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina (90AP). La 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina se disolvió en n-BuOAc (7 ml/g•LR) calentando a aproximadamente 85° C. A 85° C, se añadió heptano (7 ml/g•LR) gota a gota hasta que la solución se volvió turbia. A continuación, se dejó enfriar la solución a 20° C con agitación. Una vez a 20° C, se envejeció la suspensión durante 8 h. El sólido se filtró, se lavó con heptano (5 ml/g•LR), y a continuación se secó durante la noche en un horno de vacío a 60° C para dar como resultado 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina (62,53 g; resultado del 67,69%) como un sólido de color amarillo tenue. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,23 (dd, 1 H, J = 1,0, 5,6 Hz), 6,43 (m, 1 H), 6,49 (dd, 1 H, J = 2,5, 12,1 Hz), 6,92 (t, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,25-7,60 (m, 8 H), 7,87 (m, 2 H), 7,95 (d, 1 H, J = 6,1 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 418,6 (M + H)<sup>+</sup>.

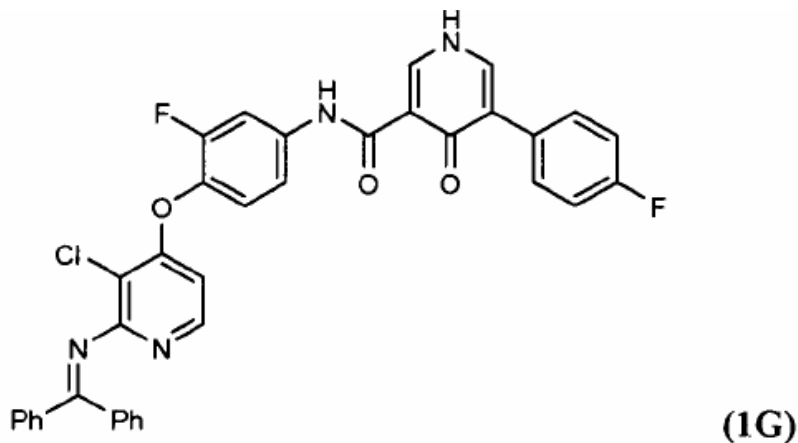
**Preparación 1E: 4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato de etilo**

5 A una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum, 8,0 g, 56 mmol) disuelta en cloruro de metileno anhidro (100 ml) y piridina (11 ml), a 0° C en atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo (7,6 ml, 9,6 g, 56 mmol). La solución de color rojo se agitó a 0° C durante 1,5 h. la mezcla de reacción se trató con HCl 1 N 813 ml) y se diluyó con cloruro de metileno (200 ml). Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró a vacío para dar la 5-(2-(4-fluorofenil) acetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona. El intermedio bruto se suspendió en etanol absoluto (150 ml) y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 4 horas. A continuación el solvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub> malla de 230-400, gradiente de elución de 8:1 de hexano-acetato de etilo) para dar como resultado el producto deseado (4,6 g, 37%), RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23-7,15 (m, 2 H), 7,05-6,98 (m, 2 H), 4,18 (q, 2 H, J = 7,0 Hz), 3,81 (s, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 1,26 (t, 3 H, J = 7,0 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 225 (M+H)<sup>+</sup>.

**Preparación 1F: Ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico**

15 A una solución de 4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (4,6 g, 21 mmol) en etanol absoluto (45 ml) se añadió solución de NaOEt (solución de NaOEt al 21% en EtOH, 7,7 ml) y triazina (1,67 g, 21 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85° C durante 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se trató con una porción adicional de triazina (0,08 g, 1 mmol) y una solución de NaOEt (solución de NaOEt al 21% en EtOH, 0,4 ml). La mezcla de reacción se calentó durante una hora más y se concentró a vacío. El residuo se trató con HCl 1 N hasta que el pH de la reacción fue aproximadamente 2. El precipitado se recogió para dar el intermedio de éster deseado, 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo (4,5 g, 83%) como de un sólido de color amarillo. MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 262 (M+H)<sup>+</sup>.

20 El éster anterior (1,0 g, 3,8 mmol) se disolvió en NaOH 2 N (20 ml) y se calentó a 65° C durante 2 h. La mezcla transparente resultante se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se eliminaron mediante filtración. A continuación el filtrado se acidificó con HCl 1 N a pH = 1 y el precipitado de color amarillo resultante se recogió como el producto deseado (0,73 g, 82%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,52 (br s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,99-7,96 (m, 2 H), 7,55-7,51 (m, 2H); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 234 (M+H)<sup>+</sup>.

**Preparación 1G: N-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenoamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida**

30

5 A una solución de la 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina (836 mg, 2,0 mmol) y del ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico (490 mg, 2,0 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añadieron HATU (913 mg, 2,4 mmol) y DIPEA (1,05 ml, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de detenerse rápidamente mediante la adición de agua fría (50 ml). El sólido que se formó se recogió mediante filtración, y se lavó con agua y éter. El sólido se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (SiO<sub>2</sub>, DCM al 10% MeOH en DCM) para dar el producto deseado (987 mg, 78%) como un sólido de color amarillo claro. MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 633 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 1

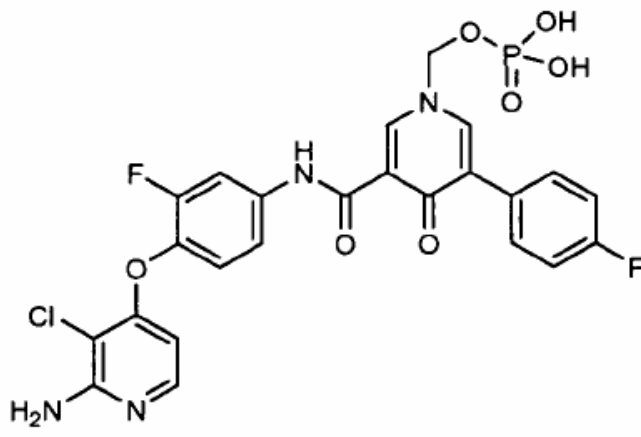
10 A una solución de N-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenoamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida (410 mg, 0,65 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl acuoso (2 M, 0,81 ml, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se concentró a vacío. A continuación se añadió solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% fría (5 ml) al residuo. El sólido que se formó se recogió mediante filtración, se lavó con agua y a continuación con éter, y se secó a vacío para dar el producto deseado (275 mg, 90%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,31 (s, 1 H), 12,70 (br s, 1 H), 8,63 (d, 1 H, *J* = 1,30 Hz), 8,09 (d, 1 H, *J* = 1,50 Hz), 8,02 (dd, 1 H, *J* = 2,50, 13,10 Hz), 7,76 (d, 1 H, *J* = 5,50 Hz), 7,71 (m, 2 H), 7,44 (dd, 1 H, *J* = 1,50, 8,80 Hz), 7,31 (t, 1 H, *J* = 8,80 Hz), 7,27 (t, 2 H, *J* = 8,80 Hz), 6,43 (br s, 2 H), 5,96 (d, 1 H, *J* = 5,60 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 469 (M +

### Sal de clorhidrato de la N-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida

20 La sal de HCl de la N-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida (Ejemplos 1) se obtuvo tratando una solución de N-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenoamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida (**Preparación 1G**) en THF con HCl acuoso en exceso a temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío para proporcionar el compuesto deseado.

### 25 Ejemplo 2

#### Dihidrogenofosfato de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo



30 A una solución de la N-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenoamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida (5,0 g, 7,90 mmol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente se añadieron carbonato de potasio (7,64 g, 55,3 mmol) y di-*tert*-butil clorometil fosfato (9,19 g, 35,5 mmol, véase: documento PCT WO 2005/090367). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó a continuación con EtOAc (250 ml), se lavó con agua (200 ml), LiCl acuoso al 10% (3 X 250 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró para dar un residuo, que se disolvió en EtOH (160 ml). A esta solución agitada, se añadió agua (60 ml) seguido por la adición lenta de HCl concentrado (40 ml). La mezcla resultante se agitó a rt durante 15 min, y a continuación se dejó reposar durante la noche. El análisis de HPLC indicó que la reacción se completó. El sólido se recogió mediante filtración, se enjuagó con ETOH/H<sub>2</sub>O al 50% (5X), agua, EtOH, y EtOAc. El sólido se secó a vacío para dar el compuesto del título (4,3 g, 93%) como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (TFA-*d*) δ 9,60 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 7,80-7,90 (m, 2 H), 7,65-7,75 (m, 2 H), 7,57 (d, 1 H, *J* = 7,04 Hz), 7,45 (t, 1 H, *J* = 6,80 Hz), 7,25-7,33 (m, 2 H), 6,50 (d, 1 H, *J* = 5,92 Hz), 6,39 (d, 2 H, *J* = 9,88 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 579 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplos 3 a 11

Se prepararon los ejemplos 3 a 11 utilizando el siguiente Procedimiento General. A una mezcla de *N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida (Ejemplo 1, 0,1 mmol) y carbonato de potasio (0,4 mmol) en DMF (1 ml), se añadió el correspondiente derivado de éster de clorometilo (0,3 mmol, para la preparación, véase Synth. Commun., 14: 857-864 (1984)). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1-3 h, se diluyó con DCM, y se lavó con solución acuosa de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . La capa orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$  y el intermedio de *N*-Boc protegido se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$  utilizando un gradiente de elución de DCM/EtOAc).

El intermedio de *N*-Boc protegido se trató a continuación con TFA/DCM al 30% (2 ml) durante 1 h. Los solventes se eliminaron a vacío, y el producto se purificó mediante HPLC preparativa para dar como resultado el compuesto del título como una sal de TFA.

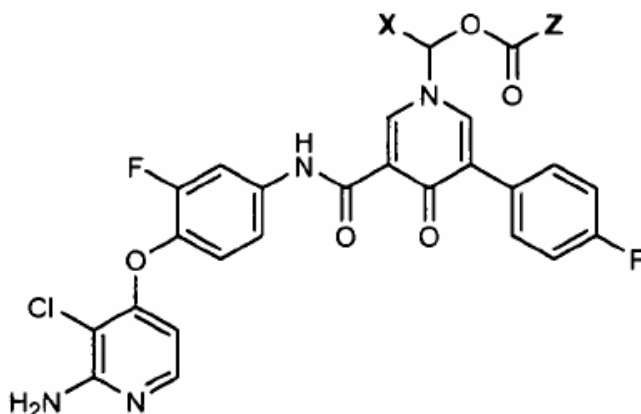
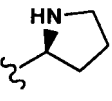
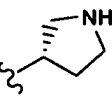
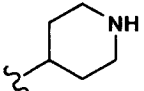
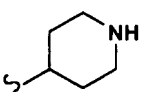
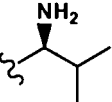


TABLA 1

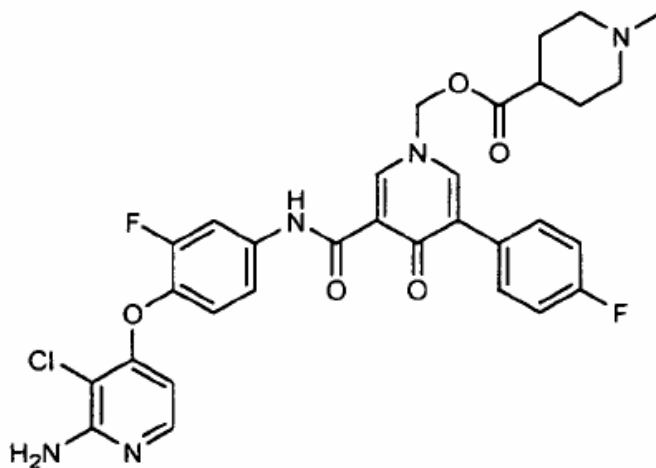
Ejemplos 3 a 11			
Ejemplo nº.	X	Z	Datos analíticos
3	H		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 12,75 (br s, 1 H), 8,83 (d, 1 H, $J = 2,24$ Hz), 8,11 (d, 1 H, $J = 2,52$ Hz), 7,95 (dd, 1 H, $J = 12,56, 2,28$ Hz), 7,72 (d, 1 H, $J = 7,08$ Hz), 7,50-7,60 (m, 2 H), 7,37 (d, 1 H, $J = 8,80$ Hz), 7,26 (t, 1 H, $J = 8,80$ Hz), 7,05-7,15 (m, 2 H), 6,28 (d, 1 H, $J = 7,08$ Hz), 6,09 (dd, 2 H, $J = 34,52, 10,56$ ), 4,16 (q, 1 H, $J = 7,32$ Hz), 1,47 (d, 3 H, $J = 7,28$ Hz); MS(ESI+) $m/z$ 570 (M + H) $^+$ .
4	H		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 12,80 (br s, 1 H), 8,96 (d, 1 H, $J = 2,24$ Hz), 8,24 (d, 1 H, $J = 2,52$ Hz), 8,07 (dd, 1 H, $J = 12,84, 2,52$ Hz), 7,82 (d, 1 H, $J = 7,04$ Hz), 7,62-7,70 (m, 2 H), 7,50 (d, 1 H, $J = 8,80$ Hz), 7,37 (t, 1 H, $J = 8,56$ Hz), 7,20-7,30 (m, 2 H), 6,37 (d, 1 H, $J = 6,80$ Hz), 6,26 (s, 2 H), 4,14 (d, 1 H, $J = 4,52$ Hz), 2,32-2,42 (m, 1 H), 1,07 (d, 6 H, $J = 6,80$ Hz); MS(ESI+) $m/z$ 598 (M + H) $^+$ .
5	H		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 12,85 (br s, 1 H), 8,95 (d, 1 H, $J = 2,28$ Hz), 8,23 (d, 1 H, $J = 2,28$ Hz), 8,07 (dd, 1 H, $J = 12,60, 2,30$ Hz), 7,82 (d, 1 H, $J = 7,04$ Hz), 7,65-7,70 (m, 2 H), 7,45 (d, 1 H, $J = 8,80$ Hz), 7,37 (t, 1 H, $J = 8,80$ Hz), 7,18-7,28 (m, 2 H), 6,36 (d, 1 H, $J = 7,04$ Hz), 6,23 (dd, 2 H, $J = 22,40, 10,56$ Hz), 4,21 (t, 1 H, $J = 6,28$ Hz), 1,82-1,92 (m, 1 H), 1,70-1,80 (m, 2 H), 0,99 (t, 6 H, $J = 3,28$ Hz); MS(ESI+) $m/z$ 612 (M + H) $^+$ .
6	H		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 12,89 (br s, 1 H), 8,92 (d, 1 H, $J = 2,28$ Hz), 8,22 (d, 1 H, $J = 2,52$ Hz), 8,07 (dd, 1 H, $J = 12,40, 2,30$ Hz), 7,81 (d, 1 H, $J = 7,04$ Hz), 7,60-7,70 (m, 2 H), 7,48 (d, 1 H, $J = 5,32$ Hz), 7,36 (t, 1 H, $J = 8,56$ Hz), 7,15-7,28 (m, 2 H), 6,33 (d, 1 H, $J = 7,08$ Hz), 6,11 (s, 2 H), 3,45-3,55 (m, 3 H), 2,95-3,10 (m, 2 H), 2,10-2,25 (m, 1 H), 1,75-2,00 (m, 3 H); MS(ESI+) $m/z$ 610 (M + H) $^+$ .

(coninuación)

Ejemplos 3 a 11			
Ejemplo n°.	X	Z	Datos analíticos
7	H		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD) δ 12,85 (br s, 1 H), 8,94 (d, 1 H, J = 2,24 Hz), 8,23 (d, 1 H, J = 1,76 Hz), 8,07 (dd, 1 H, J = 12,84, 2,00 Hz), 7,83 (d, 1 H, J = 7,04 Hz), 7,60-7,70 (m, 2 H), 7,49 (d, 1 H, J = 8,80 Hz), 7,38 (t, 1 H, J = 8,56 Hz), 7,20-7,30 (m, 2 H), 6,39 (d, 1 H, J = 6,80 Hz), 6,21 (dd, 2 H, J = 42,56, 10,60 Hz), 4,57 (t, 1 H, J = 9,15 Hz), 3,37-3,47 (m, 2 H), 2,44-2,54 (m, 1 H), 2,17-2,27 (m, 1 H), 2,06-2,16 (m, 2 H); MS(ESI+) m/z 596 (M + H) <sup>+</sup> .
8	H		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD) δ 12,80 (br s, 1 H), 8,81 (d, 1 H, J = 2,28 Hz), 8,10 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H, J = 10,56 Hz), 7,71 (d, 1 H, J = 7,04 Hz), 7,50-7,60 (m, 2 H), 7,36 (d, 1 H, J = 8,56 Hz), 7,26 (t, 1 H, J = 8,56 Hz), 7,00-7,15 (m, 2 H), 6,26 (d, 1 H, J = 7,04 Hz), 6,00 (dd, 2 H, J = 14,84, 10,56 Hz), 3,45-3,55 (m, 1 H), 3,30-3,40 (m, 2 H), 3,15-3,30 (m, 2 H), 2,20-2,35 (m, 1 H), 2,10-2,20 (m, 1 H); MS(ESI+) m/z 596 (M + H) <sup>+</sup> .
9	H		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD) δ 12,90 (br s, 1 H), 8,92 (d, 1 H, J = 2,24 Hz), 8,22 (d, 1 H, J = 2,28 Hz), 8,09 (dd, 1 H, J = 12,84, 2,24 Hz), 7,82 (d, 1 H, J = 7,04 Hz), 7,60-7,75 (m, 2 H), 7,48 (d, 1 H, J = 8,60 Hz), 7,38 (t, 1 H, J = 8,56 Hz), 7,15-7,30 (m, 2 H), 6,38 (d, 1 H, J = 7,04 Hz), 6,10 (s, 2 H), 3,35-3,50 (m, 2 H), 3,00-3,20 (m, 2 H), 2,80-3,00 (m, 1 H), 2,10-2,30 (m, 2 H), 1,75-2,00 (m, 2 H); MS(ESI+) m/z 610 (M + H) <sup>+</sup> .
10	Me		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD) δ 12,85 (br s, 1 H), 8,81 (d, 1 H, J = 2,52 Hz), 8,13 (d, 1 H, J = 2,52 Hz), 7,97 (d, 1 H, J = 12,60 Hz), 7,71 (d, 1 H, J = 7,08 Hz), 7,50-7,60 (m, 2 H), 7,38 (d, 1 H, J = 8,60 Hz), 7,25 (t, 1 H, J = 8,80 Hz), 7,05-7,15 (m, 2 H), 6,64 (q, 1 H, J = 6,04 Hz), 6,26 (d, 1 H, J = 7,04 Hz), 3,20-3,35 (m, 2 H), 2,90-3,05 (m, 2 H), 2,70-2,85 (m, 1 H), 2,05-2,20 (m, 2 H), 1,65-1,85 (m, 5 H); MS(ESI+) m/z 624 (M + H) <sup>+</sup> .
11	Me		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD) δ 12,92 (br s, 1 H), 8,97 (d, 1 H, J = 6,04 Hz), 8,28 (d, 1 H, J = 21,12 Hz), 8,08 (d, 1 H, J = 12,32 Hz), 7,82 (d, 1 H, J = 7,08 Hz), 7,60-7,75 (m, 2 H), 7,40 (d, 1 H, J = 8,20 Hz), 7,38 (t, 1 H, J = 8,80 Hz), 7,20-7,30 (m, 2 H), 6,64 (q, 1 H, J = 6,28 Hz), 6,36 (d, 1 H, J = 6,80 Hz), 4,08-4,20 (m, 1 H), 2,25-2,45 (m, 1 H), 2,25-2,45 (m, 1 H), 1,97 (d, 3 H, J = 5,28 Hz), 0,85-1,15 (m, 5 H); MS(ESI) m/z 612 (M + H) <sup>+</sup> .

## Ejemplo 12

(3-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil-1-metilpiperidina-4-carboxilato

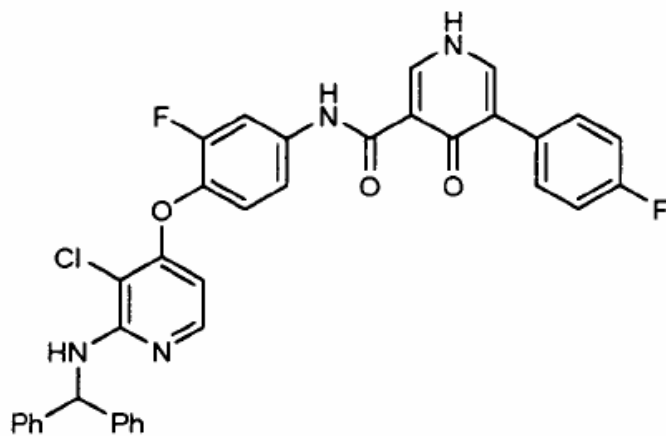


(12)

5

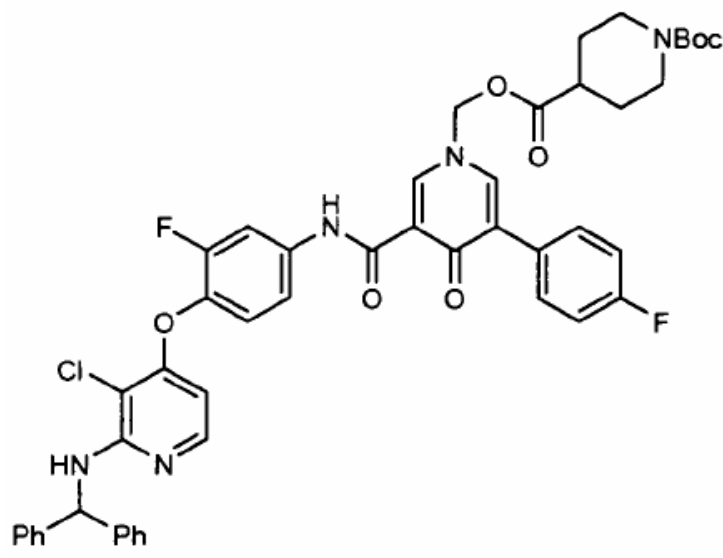
Preparación 12A: N-(4-(2-(bencidrilamino)-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-

## dihidropiridina-3-carboxamida



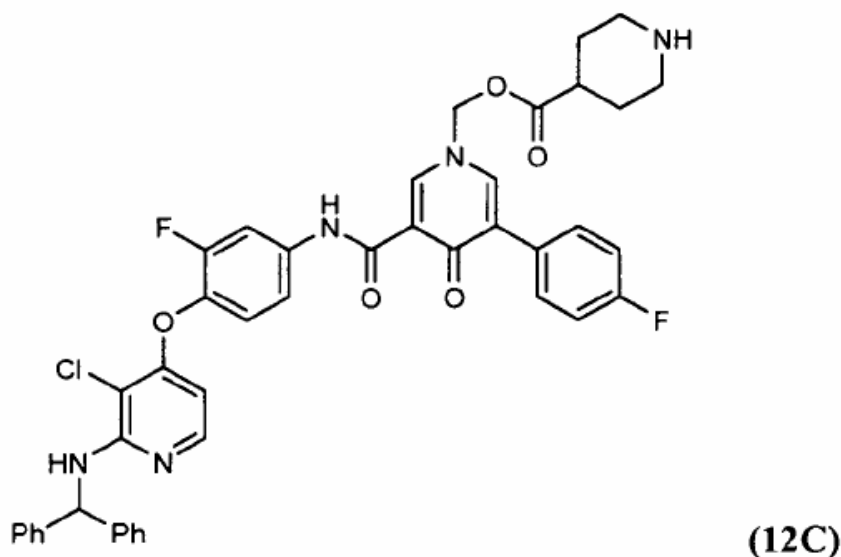
5 A una solución de *N*-(4-(3-cloro-2-(difenilmetileno)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida (Preparación 1G, 127 mg, 0,2 mmol) en EtOH (5 ml) y THF (5 ml) at 0°C, se añadió NaBH<sub>4</sub> (300 mg, 7,93 mmol). La mezcla se agitó a 0° C durante 3 h, y a continuación a rt durante la noche. La reacción se detuvo rápidamente con agua, se extrajo con DCM, y se secó en MgSO<sub>4</sub>. Tras la filtración y la concentración *a vacío*, se obtuvieron 120 mg del material deseado como un sólido de color blanco. MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 635 (M + H)<sup>+</sup>.

10 **Preparación 12B: 1-terc-butil piperidina-1,4-dicarboxilato de 4-(3-(4-(2-(Bencidrilamino)-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il) metilo**



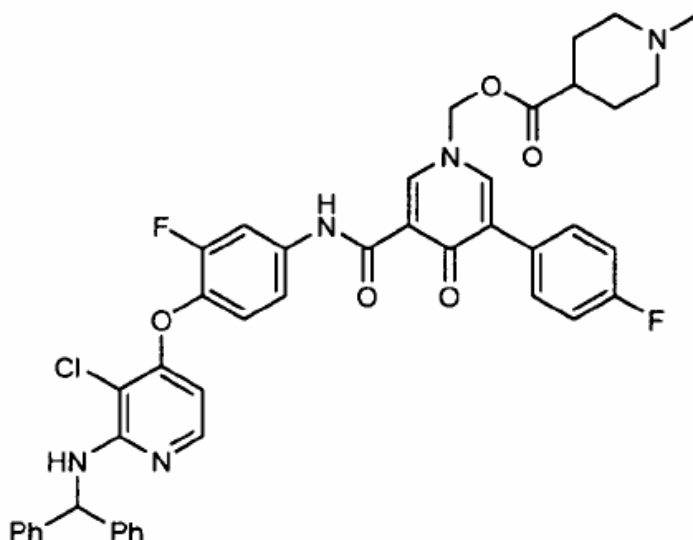
15 Una mezcla de *N*-(4-(2-(bencidrilamino)-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida (120 mg, 0,189 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (104 mg, 0,756 mmol) y 4-clorometilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (157 mg, 0,567 mmol) in DMF (2 ml) se agitó a rt durante 3 h. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con DCM y el sólido que se formó se eliminó mediante filtración. El residuo se lavó con solución saturada acuosa de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y el producto deseado se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de DCM/EtOAc) para dar el compuesto deseado (145 mg) como un sólido de color blanco MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 876 (M + H)<sup>+</sup>.

**Preparación 12C:** piperidina-4-carboxilato de (3-(4-(2-(bencidrilamino)-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo



5 A una solución de 1-terc-butil piperidina-1,4-dicarboxilato de 4-(3-(4-(2-(bencidrilamino)-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il) metilo (135 mg, 0,154 mmol) en DCM (5 ml) a rt, se añadió HCl (4 N en dioxano, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 h. Los solventes se eliminaron *a vacío* y el sólido resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (128 mg) como un sólido de color blanco MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 776 (M + H)<sup>+</sup>.

10 **Preparación 12D:** 1-metilpiperidina-4-carboxilato de (3-(4-(2-(bencidrilamino)-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il) metilo



15 A una mezcla de piperidina-4-carboxilato de (3-(4-(2-(bencidrilamino)-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (60 mg, 0,077 mmol), formaldehído (37% en agua, 0,08 ml, 0,077 mmol) y ácido acético (0,03 ml, 0,077) en acetonitrilo (2 ml) a rt se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (50 mg, 0,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. El solvente se eliminó *a vacío* y el residuo del producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

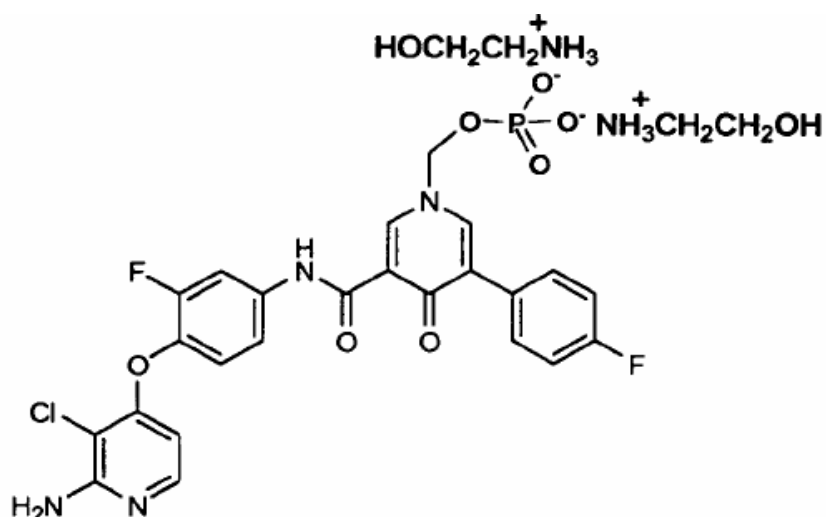
### Ejemplo 12

20 La preparación (12E) (0,077 mmol) se trató con TFA (3 ml) a rt durante 30 min. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y el sólido resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar como resultado el compuesto del título (32 mg) como un sólido de color blanco RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 12,91 (br s, 1 H), 8,92 (d, 1 H, J =

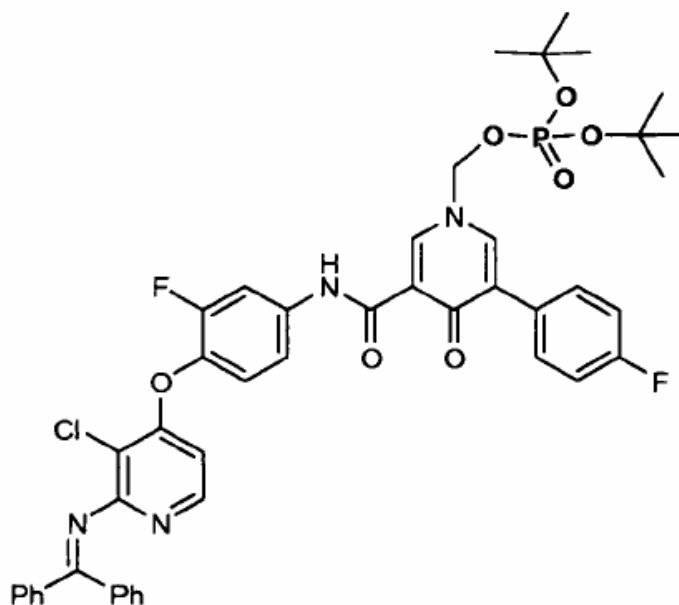
2,52 Hz), 8,21 (d, 1 H,  $J = 2,00$  Hz), 8,08 (dd, 1 H,  $J = 13,08, 2,04$  Hz), 7,83 (d, 1 H,  $J = 7,08$  Hz), 7,62-7,70 (m, 2 H), 7,48 (d, 1 H,  $J = 8,80$  Hz), 7,39 (t, 1 H,  $J = 8,56$  Hz), 7,20-7,28 (m, 2 H), 6,41 (d, 1 H,  $J = 6,28$  Hz), 6,10 (s, 2 H), 3,50-3,60 (m, 2 H), 3,00-3,10 (m, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 2,80-2,89 (m, 1 H), 2,25-2,35 (m, 2 H), 1,80-1,90 (m, 2 H); MS(ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  624 (M + H)<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 13

Sal de bis-etanolamina del dihidrogenofosfato de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo



### 10 Preparación 13A: (3-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenoamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil fosfato de di-terc-butilo



(13A)

A una solución de *N*-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenoamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida (1,0 g, 1,58 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añadieron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 g, 3,95 mmol), yoduro de potasio (525 mg, 3,16 mmol) y a continuación di-terc-butil clorometil fosfato (1,2 ml, 1,90 mmol: 2,0 M en DMF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 26 h antes de detenerse rápidamente mediante la adición de acetato de isopropilo (10 ml) y agua fría (50 ml). Los extractos orgánicos se separaron y se lavaron con agua (50 ml). El solvente se intercambió en isopropanol (10 ml) mediante destilación continua a 86° C. La solución se enfrió a 20° C y precipitó un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60° C durante 12 h para dar el producto deseado (0,98 g, 72%) como un sólido de color blanquecino. MS(ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  856 (M+H)<sup>+</sup>.

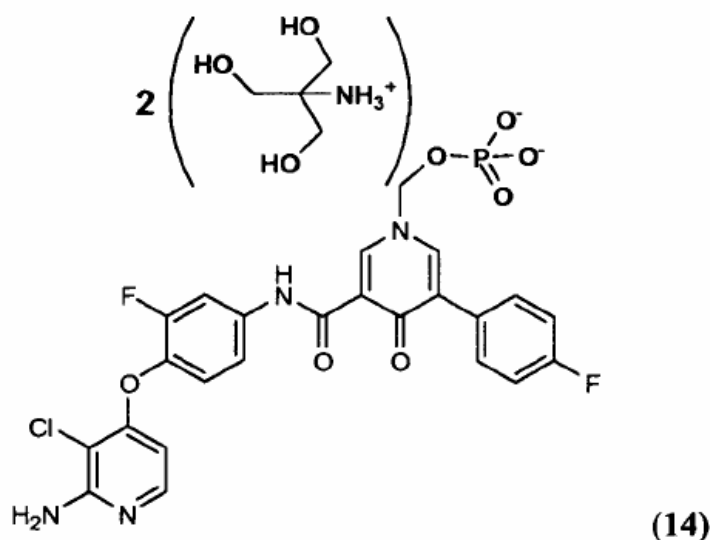


**Ejemplo 13**

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió (3-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenoamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il) metil fosfato de di-*terc*-butilo (4 g, 4,68 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml). La mezcla se enfrió a 0° C y a continuación se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción a 20° C. L HPLC indicó que el di-*terc*-butilfosfato hidrolizó al ácido. Se añadió agua (0,4 ml) a 20° C y se dejó agitar la mezcla a 20° C durante 5-6 h. La mezcla se volvió una suspensión espesa. Se añadió tolueno (20 ml) y a continuación se concentró a aproximadamente 5 ml para eliminar el ácido trifluoroacético en exceso, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y el agua. Esto se repitió dos veces. La suspensión se diluyó con EtOH (120 ml, 100%). A esta suspensión se añadió etanolamina hasta que se obtuvo un pH de aproximadamente 8,1 a 20° C. La suspensión se volvió transparente durante la adición. Tras la adición, la solución se calentó a 75° C y se observó que se formaban cristales planos cuadrados. Se dejó enfriar la mezcla a 20° C y a continuación se agitó durante 24 h. Se eliminaron los sólidos mediante filtración y se lavaron con EtOH (100%) para dar como resultado la sal de bis-etanolamina como cristales planos cuadrados. El sólido se volvió a suspender con EtOH (120 ml, 100%) a 75° C con etanolamina (~ 0,1 g). Se añadieron a la suspensión cristales en forma de aguja cilíndrica y se agitaron a 75° C durante 7 h. Se dejó enfriar la mezcla a 20° C y se recogieron los sólidos mediante filtración para dar como resultado la sal de bis-etanolamina como grandes cristales cilíndricos. Los cristales se secaron a 55° C durante 14 h.

**Ejemplo 14**

**Sal de bis-trisamina del dihidrogenofosfato del (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il) metilo**



A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió (3-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenoamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil fosfato de di-*terc*-butilo (1 g, 1,17 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). Se enfrió la mezcla a 0° C y a continuación se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción a 20° C. la HPLC indicó que el di-*terc*-butilfosfato hidrolizó al ácido. Se añadió agua (0,1 ml) a 20° C y se agitó la mezcla a 20° C durante 6 h. La mezcla se volvió una suspensión espesa. Se añadió tolueno (5 ml) y a continuación se concentró a aproximadamente 1 ml para eliminar el ácido trifluoroacético en exceso, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y el agua. Esto se repitió dos veces. Se añadió EtOH (30 ml, 100%) que produjo una suspensión turbia. La suspensión se calentó a 75° C y se añadió solución acuosa de Trisamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) para producir un pH ~ 7,3. A continuación, la solución se volvió transparente y se añadieron siembras de bis-trisamina a 75° C y se envejeció la suspensión durante 4 h a 75° C. La suspensión se enfrió a 20° C y se envejeció durante 2 h. Los sólidos cristalinos se recogieron mediante filtración y se secaron a vacío a 55° C para dar como resultado la sal de bis-trisamina.

**Ensayos**

Se pueden confirmar las propiedades farmacológicas del compuesto de la presente invención mediante numerosos ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos a modo de ejemplo que siguen se han llevado a cabo con el compuesto de acuerdo con la presente invención y/o sus sales y/o profármacos

**Ensayo de la quinasa Met**

Las mezclas de incubación empleadas para el ensayo de la quinasa Met contienen una quinasa GST-Met expresada en baculovirus, el sustrato sintético poliGlu:Tyr, (4:1), ATP, ATP- $\gamma$ -<sup>33</sup>P y tampón conteniendo Mn<sup>+2</sup>, DTT, BSA, y Tris.

5 Se incubaron las reacciones durante 60 minutos a 30° C y se detuvieron mediante la adición de ácido tricloroacético frío (TCA) a una concentración final del 8%. Los precipitados de TCA se recogieron sobre placas GF/C UniFilter (Packard Instrument Co., Meriden, CT) utilizando un cosechador universal FILTERMATE® (Packard Instrument Co., Meriden, CT) y se cuantificaron los filtros utilizando un contador por centelleo líquido TopCount de 96/384 pocillos (Packard Instrument Co., Meriden, CT). Se generaron las curvas de dosis respuesta para determinar la concentración requerida para inhibir el 50% de la actividad de la quinasa (CI<sub>50</sub>). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a diez concentraciones, cada una por duplicado. La concentración final de DMSO en el ensayo es del 1,7%. Los valores de CI<sub>50</sub> se derivaron mediante regresión no lineal.

TABLA 2

Reactivos	Concentración final de la mezcla del sustrato
Disolución madre	
Tris-HCl, (1 M, pH 7,4)	20 mM
MnCl <sub>2</sub> (1 M)	1 mM
DTT (1 M)	1 mM
BSA (100 mg/ml)	0,1 mg/ml
poliGlu <sub>4</sub> /tyr (10 ng/ml)	0,1 mg/ml
ATP (1 mM)	1 μM
γ-ATP (10 μCi/μl)	0,2 μCi/ml

10

TABLA 3

Tampón	Mezcla enzimática
20 μl de DTT 1 M	4 μl de enzima GST/Met (3,2 mg/ml) = 10 ng/rxn
200 μl de Tris-HCl 1 M, pH 7,4	cs 12 ml de tampón
20 μl 100 mg/ml de BSA	
cs 20 ml de H <sub>2</sub> O	

### Ensayo de proliferación del carcinoma gástrico GTL-16

15 Se evaluó la inhibición del crecimiento de células GTL-16 mediante un ensayo MTS utilizando un kit del ensayo de proliferación no radioactivo acuoso CELLTITER 96® de Promega. El kit está compuesto de soluciones de un novedoso compuesto de tetrazolio (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H tetrazolio, sal interna; MTS) y un reactivo de acoplamiento de electrones (metosulfato de fenazina, PMS). En este ensayo colorimétrico, se llevó a cabo la conversión del MTS en formazán soluble acuoso por las enzimas deshidrogenasas que se encuentran en las células metabólicamente activas. La cantidad de producto de formazán que se midió por su absorbancia a 490 nm es directamente proporcional al número de células vivas en el cultivo.

20 Se inocularon células GTL-16 en placas de microvaloración de 96 pocillos en suero de ternera fetal al 0,5% y se incubaron a 37° C, CO<sub>2</sub> al 5%, 95% de aire y 100% de humedad relativa durante 24 h antes de la adición de un compuesto. En el momento del tratamiento del fármaco, se procesó una placa de la línea de células utilizando el kit anterior para representar una medida de la población celular en el momento de la adición del fármaco. Tras el tratamiento del fármaco, se incubaron las placas durante 72 h más antes de procesarse, y se midieron las poblaciones celulares. Se ensayó cada compuesto a 8 concentraciones diferentes por triplicado, tal como fue la muestra del control sin tratar. Se calculó la inhibición del crecimiento del 50% (CI<sub>50</sub>) mediante el análisis de los datos en Excel que utiliza una ecuación logística de 4 parámetros con datos ajustados utilizando el algoritmo de Levenburg Marquardt.

30

**Ensayo de la quinasa VEGFR-2**

Reactivos	Concentración final
Disolución madre	VEGFR-2
Tris pH 7,0	25 mM
B SA 10 mg/ml	25 µg/ml
MnCl <sub>2</sub> (1 M)	1,5 mM
DTT (1 M)	0,5 mM
Disolución madre de enzima en glicerol al 10% (1 mg/ml)	7,5 ng/rxn
Poli glu/tyr (10 mg/ml)	75 µg/ml
ATP (1 mM)	2,5 µM
γ-ATP (10 µCi/µl)	0,5 µCi/ml

5 Las mezclas de incubación empleadas para el ensayo de VEGFR-2 contienen el sustrato sintético poli glu/tyr, (4:1), ATP, ATP-γ-<sup>33</sup>P y tampón conteniendo Mn<sup>+2</sup>, DTT, BSA, y tampón Tris. La reacción se inició mediante la adición de la enzima y después de 60 minutos a temperatura ambiente se finalizó mediante la adición de TCA al 30% hasta una concentración final de TCA al 15%. Los inhibidores se llevaron hasta 10 mM en DMSO al 100%. Se prepararon los ensayos en un formato de 96 pocillos por cuadruplicado. Se diluyeron los compuestos 1:500 en DMSO al 100% y a continuación 1:10 en agua para una concentración final de DMSO del 10%. Se añadieron alícuotas (10 µl) a las hileras B-H en un formato de 96 pocillos de DMSO al 10%. Se añadió el compuesto (20 µl) a la hilera A a una concentración 5 veces mayor que las condiciones de trabajo. Se transfirieron alícuotas (10 µl) a cada hilera seguido por seis diluciones en serie con mezcla, y en la hilera F se descartaron 10 µl. La hilera G es un control sin compuesto ya la hilera H no tiene compuesto ni control de enzima. La enzima y el sustrato se administraron utilizando una estación Tomtec Quadra.

15 Las placas se cubrieron con las tapas de las placas pegadas, se incubaron a 27° C durante 60 minutos, y a continuación se precipitaron en ácido con TCA durante 20 minutos en hielo. Se determinó la actividad cuantificando la radioactividad incorporada utilizando un Contador por Centelleo TopCount Microplate de Packard tras la adición de un cóctel Microscint-20 en cada pocillo seco de las microplacas UniFilter.

La Tabla 4 muestra las actividades del Ejemplo 1 y los Compuestos A y B en el ensayo de la quinasa MET, el ensayo de VEGFR-2, y/o el ensayo de GTL-16. Se dan a conocer las preparaciones de los Compuesto A y B en la Publicación de Patente de los Estados Unidos 2005/0245530 en los ejemplos 56 y 101, respectivamente.

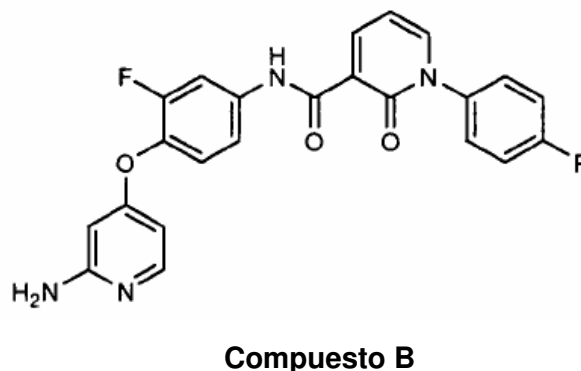
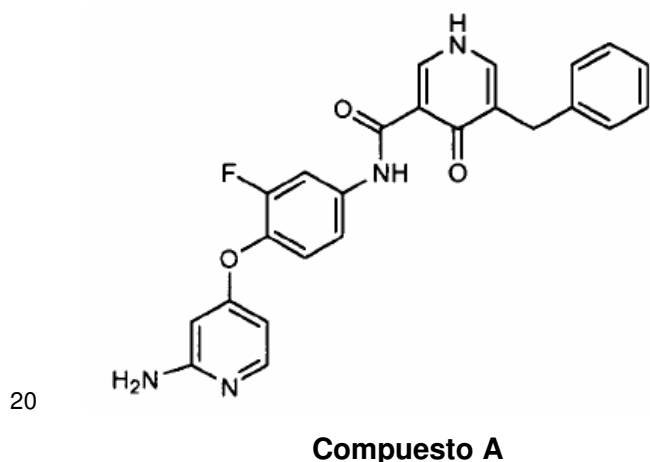


TABLA 4

	Cl <sub>50</sub> de la quinasa MET (nM)	Cl <sub>50</sub> de GTL-16 (nM)	Cl <sub>50</sub> de VEGFR-2 (nM)
Ejemplo 1	1,7	39	15
Compuesto A	160	5400	-
Compuesto B	4,8	170	40

**Compuesto A:** sal del ácido trifluoroacético de la *N*-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-bencil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida.

5 **Compuesto B:** Sal de clorhidrato de la *N*-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida.

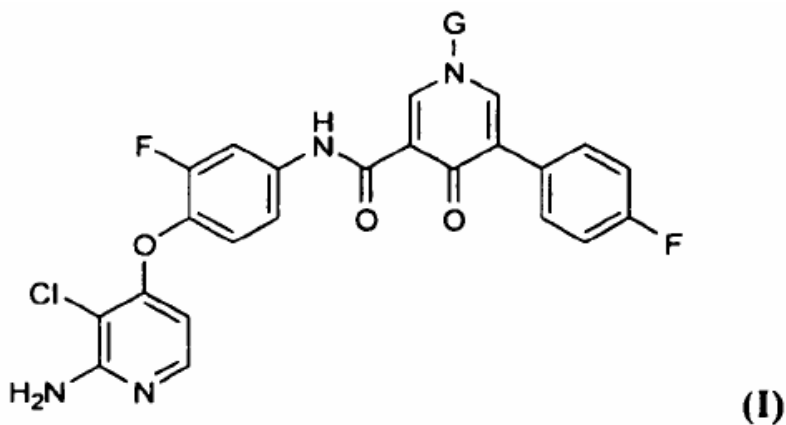
#### Determinación de la eficacia *in vivo*

10 N-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida (Ejemplo 1) y dihidrogenofosfato de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il) metilo (Ejemplo 2) se evaluaron para la eficacia *in vivo* frente al modelo de xenoinjerto de tumor gástrico humano GTL-16. El Ejemplo 2 es un profármaco del Ejemplo 1. Tal como se ilustra en la Figura 1, el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 fueron activos tal como se define en más de un 50% de inhibición del crecimiento del tumor (TGI) durante al menos un plazo de tiempo para doblar el tamaño del tumor en el modelo del carcinoma gástrico GTL-16. No se observó toxicidad abierta en cualquiera de los niveles de dosis cuando se administró una vez al día durante una duración de 14 días. En este estudio, concentraciones equimolares del Ejemplo 1 (25 mg/kg del Ejemplo 1 y 31,2 mg/kg del Ejemplo 2) dieron como resultado una estasis completa del tumor.

15 Se ensayó también el Ejemplo 1 en el modelo de glioblastoma U87, un tumor estimulado por Met basado en un mecanismo autocrino de HGF de la activación de Met. Tal como se ha demostrado en la Figura 2, se observó una estasis completa del tumor en 25 mg/kg, similar a la actividad observada frente a los xenoinjertos del tumor GTL-16.

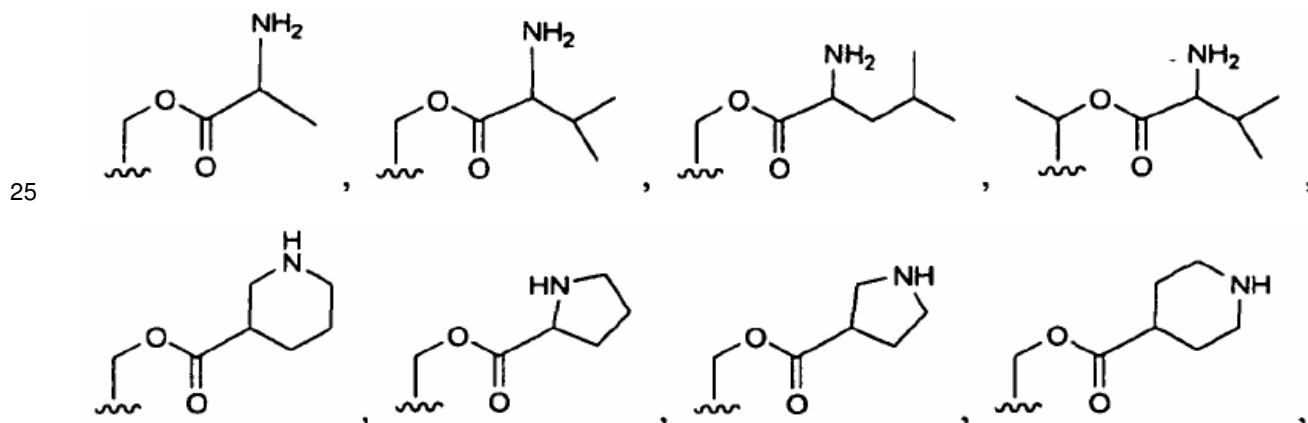
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente Fórmula (I):

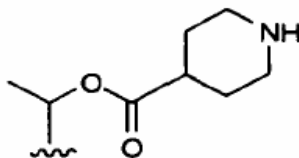


o una de sus sales, en las que:

- 5 G es H, -CHX-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, o -CHX-OC(=O)Z;  
 X es H o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;  
 Z es alquilo, cicloalquilo, arilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; y  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son de forma independiente H y/o alquilo.
- 10 2. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales, en el que: G es H.
3. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales, en el que:
- G es -CHX-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, y  
 X es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;
- 15 4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 o una de sus sales en el que:
- X es H o metilo.
5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4 o una de sus sales, en el que X es H.
6. El Compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o una de sus sales, en el que:
- 20 G es -CHX-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>;  
 X es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;  
 Z es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende un heteroátomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; y  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son de forma independiente H y/o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6 o una de sus sales, en el que X es H o metilo.
8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7 o una de sus sales, en el que G es:



o

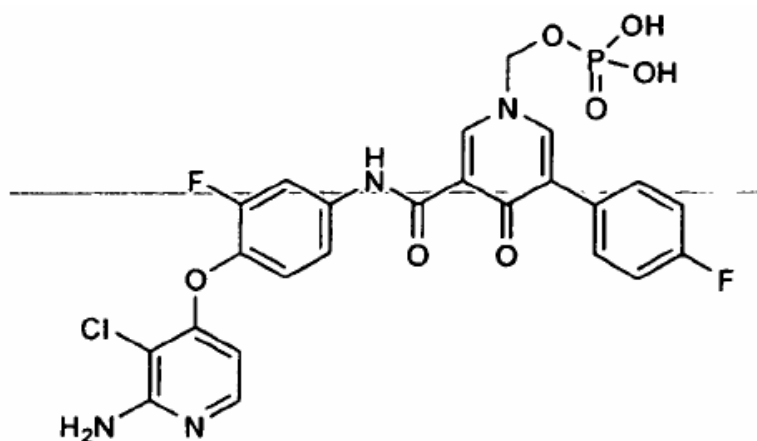


9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o una de sus sales, en el que dicho compuesto es:

- 5 N-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida (1);  
 (3-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil  
 dihidrogenofosfato (2);  
 (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil 2-  
 aminopropanoato (3);  
 10 (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-(4H)-il)metil 2-amino-  
 3-metilbutanoato (4);  
 (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil 2-  
 amino-4-metilpentanoato (5);  
 (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil piperidina-  
 3-carboxilato (6);  
 15 (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil  
 pirrolidina-2-carboxilato (7);  
 (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-(4H)-il)metil  
 pirrolidina-3-carboxilato (8);  
 (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil piperidina-  
 4-carboxilato (9);  
 20 1-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)etil piperidina-  
 4-carboxilato (10);  
 (2S)-1-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)etil 2-  
 amino-3-metilbutanoato (11); o  
 25 (3-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metil 1-  
 metilpiperidina-4-carboxilat (12).

10. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 10, en la que el dicho al menos un compuesto es:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del cáncer.

35 13. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 12 para su uso en el tratamiento del cáncer, en el que dicho cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas/vesícula biliar, cáncer de

próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, melanoma, glioblastomas/astrocitomas, MFH/fibrosarcoma, o mesotelioma.

FIG. 1

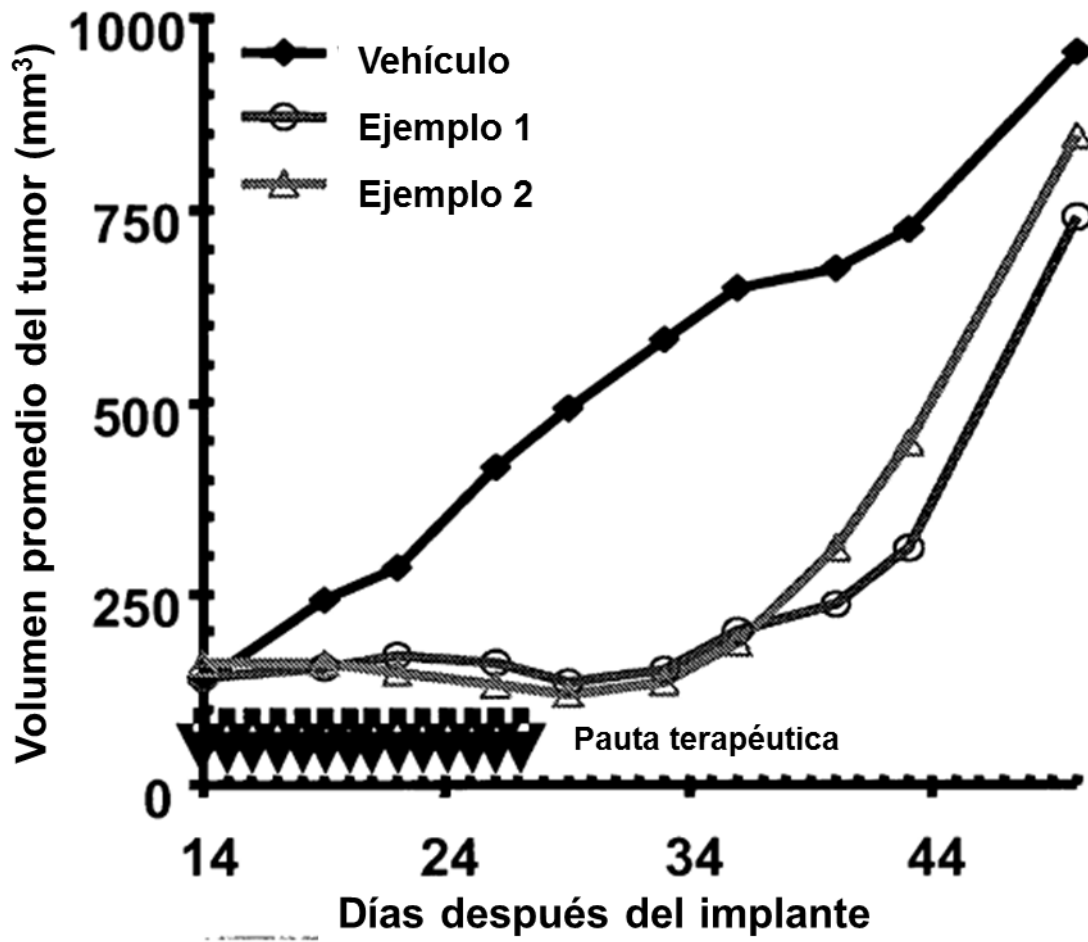




FIG. 2

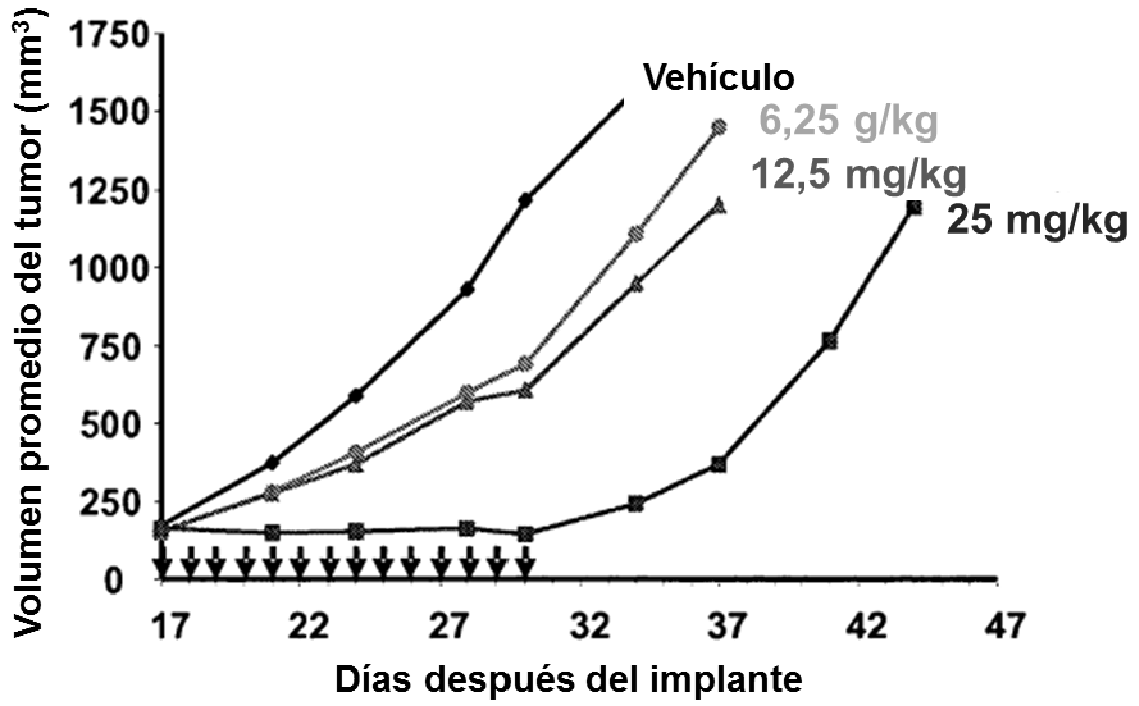


FIG. 3

