

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 851**

51 Int. Cl.:

C07D 215/48 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2009 E 09730440 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2287155**

54 Título: **Compuesto de aciltiourea o sal del mismo y uso del mismo**

30 Prioridad:

10.04.2008 JP 2008102832

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

24.09.2013

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27, Kandanishiki-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**SUDA, YOSHIMITSU;
EGAMI, KOSUKE y
FUJITA, HIDENORI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 423 851 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

Compuesto de aciltiourea o sal del mismo y uso del mismo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de aciltiourea o a una sal del mismo, y al uso del mismo.

Antecedentes de la invención

10 La enzima c-Met es una tirosina quinasa receptora identificada como protooncogén y exhibe su función fisiológica cuando está unida al HGF y sirve como ligando. En los tejidos normales, c-Met desempeña un papel en la regeneración, cicatrización de heridas y formación de órganos. No obstante, en muchas células de cáncer (cáncer de células renales, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de ovarios, cáncer de células hepáticas, cáncer de cabeza y cuello, melanoma etc.), están estimuladas la sobreexpresión, mutación o translocación de c-Met, lo que conduce a un estado excesivamente activado (Documento no patente 1). En estas condiciones, c-Met desempeña un papel en la proliferación celular, infiltración/metástasis, tumorigénesis, neovascularización y anti-apoptosis (véanse los documentos no patente 2, 3 y 4). Además, muchos estudios han revelado que la sobreexpresión y la elevación del nivel de activación de c-Met en células cancerosas se correlacionan negativamente con el pronóstico y se sabe que c-Met es un factor asociado con un mal pronóstico de cáncer (véanse los documentos no patente 5 y 6).

25 Por tanto, si se administra un fármaco que inhibe específicamente la c-Met en células cancerosas/tumorales en las que c-Met se activa a través de su sobreexpresión, se inhibiría la proliferación, la infiltración y la metástasis de las células cancerosas más específica e intensamente, de modo que cabe esperar que el fármaco contribuya al tratamiento del cáncer, la prolongación de la vida de los pacientes y la potenciación de la CdV. Entretanto, en la terapia actual, dado que el nivel de expresión y el nivel de activación de c-Met sirven como índices de estratificación de los pacientes, los pacientes pueden recibir una terapia adecuada, que es muy preferible desde un punto de vista ético.

30 Hasta la fecha, se ha estudiado ampliamente el uso de compuestos aciltiourea como agentes farmacéuticos u otros agentes (véanse, por ejemplo, los documentos patente 1 a 7). No obstante, nunca se ha notificado el compuesto de aciltiourea de la presente invención representado por la fórmula (I), teniendo el compuesto un grupo aminocarbonilo que sirve como sustituyente en la posición 6 del anillo quinolina y un grupo alcoxi que sirve como sustituyente en la posición 7 del anillo quinolina.

Documentos relacionados de la técnica

Documentos no patente

40 Documento no patente 1: Cancer Letters, 225, p. 1-26 (2005)
 Documento no patente 2: J. Cell Biol. 111, p. 2097-2108 (1990)
 Documento no patente 3: Semin Cancer Biol, 11, p. 153-165 (2001)
 Documento no patente 4: Am. J. Pathol., 158, p. 1111-1120 (2001)
 45 Documento no patente 5: Jpn. J. Cancer Res., 87, p. 1063-1069 (1996)
 Documento no patente 6: Cancer, 85(9), p.1894-1902 (1999)

Documentos patente

50 Documento de patente 1: WO 2001/047890
 Documento de patente 2: WO 2002/032872
 Documento de patente 3: WO 2003/000660
 Documento de patente 4: WO 2005/030140
 Documento de patente 5: WO 2005/121125
 55 Documento de patente 6: WO 2006/104161
 Documento de patente 7: WO 2006/108059

Sumario de la invención**60 Problemas que ha de resolver la invención**

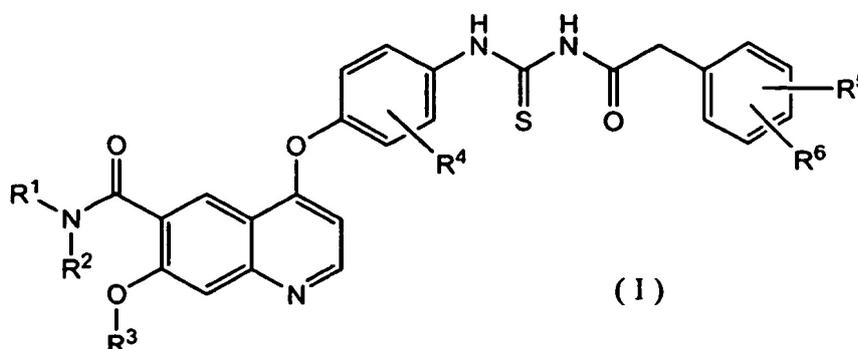
Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente antitumoral que exhibe un efecto inhibitor de c-Met excelente y que mitiga los efectos secundarios en virtud de que daña selectivamente las células tumorales en las que c-Met se expresa específicamente.

65

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo extensos estudios con el fin de resolver el problema mencionado anteriormente y han descubierto que, en comparación con compuestos convencionales que tienen efecto inhibidor de c-Met, un compuesto de aciltiourea de la presente invención representado por la fórmula (I), teniendo el compuesto un grupo aminocarbonilo que sirve como sustituyente en la posición 6 del anillo quinolina y un grupo alcoxi que sirve como sustituyente en la posición 6 del anillo quinolina, (1) tiene un efecto inhibidor de c-Met equivalente o superior al de los compuestos convencionales en los estudios *in vitro*, (2) exhibe daños más selectivos en las células tumorales en las que c-Met se sobreexpresa o está muy activada en comparación con las células tumorales en las que c-Met se expresa a un nivel bajo y las células normales, y (3) mitiga los efectos secundarios y exhibe una potente regresión tumoral en los estudios *in vivo* usando modelos de xenoinjerto. En otras palabras, los inventores han descubierto que el compuesto de aciltiourea representado por la fórmula (I), que actúa de forma selectiva sobre las células tumorales en las que c-Met se expresa específicamente, mitiga los efectos secundarios y es útil como agente antitumoral excelente. La presente invención se ha conseguido sobre la base de este hallazgo.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un compuesto de aciltiourea representado por la fórmula (I):



en la que

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃;

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido,

R¹ y R², junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático de seis miembros sustituidos opcionalmente con un grupo halo;

R³ representa un grupo alquilo C₁₋₆;

R⁴ representa un átomo de halógeno; y

R⁵ y R⁶, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener un átomo de halógeno como sustituyente, o un grupo alcoxi C₁₋₃, o una sal del mismo.

La presente invención también proporciona un agente farmacéutico que contiene como principio activo un compuesto de aciltiourea representado por la fórmula (I) o una sal del mismo.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de aciltiourea representado por la fórmula (I), o una sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un compuesto de aciltiourea representado por la fórmula (I), o una sal del mismo, para producir un agente antitumoral.

También se describe un procedimiento para tratar cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de aciltiourea representado por la fórmula (I), o una sal del mismo.

Efectos de la invención

El documento patente 6 divulga un compuesto similar al compuesto de la presente invención, teniendo el compuesto divulgado un anillo quinolina y una estructura de aciltiourea. No obstante, el documento patente 6 no divulga un compuesto de este tipo que tiene un grupo aminocarbonilo como sustituyente en la posición 6 del anillo de quinolina, en el que el sustituyente es un rasgo característico de la presente invención. Como se muestra en los ejemplos de ensayo descritos a continuación en el presente documento, el compuesto de la presente invención, caracterizado por que tiene un grupo aminocarbonilo como sustituyente en posición 6 del anillo quinolina, exhibe en los ensayos *in vitro* una actividad inhibidora de la c-Met quinasa equivalente o superior a la del compuesto similar divulgado en el documento patente 6 (compuesto comparativo 1). No obstante, bastante sorprendentemente, cuando se administra a una dosis a la cual el compuesto comparativo 1 sería tóxico, el compuesto de la presente invención no exhibió toxicidad (es decir, pérdida de peso corporal). Por tanto, la dosis del compuesto se puede aumentar y se observó un potente efecto reductor del tumor en ratones atímicos sometidos a ensayos *in vivo*.

Como se ha descrito anteriormente, el compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo tiene una excelente acción inhibitoria de c-Met en ensayos *in vitro*, la acción inhibitoria de c-Met que tiene una selectividad elevada por las células tumorales en las que c-Met se expresa específicamente y exhibe un potente efecto reductor del tumor en los ensayos *in vivo*. Por tanto, el compuesto de la invención es un agente antitumoral útil que mitiga los efectos secundarios.

Las enfermedades tratadas mediante la administración de un fármaco que contiene el compuesto de la presente invención incluyen, por ejemplo, tumores malignos tales como cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer hepático, cáncer de vesícula biliar/de los conductos biliares, cáncer de vías biliares, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de útero, cáncer de riñón, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de próstata, tumor testicular, sarcoma de hueso y de tejidos blandos, leucemia, linfoma maligno, mieloma múltiple, cáncer de piel, tumor cerebral y mesotelioma. Además, el compuesto de la invención es particularmente eficaz para el tratamiento de enfermedades proliferativas que implican diferenciación, inducción y proliferación de células (p. ej., enfermedades de la piel malignas proliferativas e inmunológicas que implican cornificación o inflamación, tales como psoriasis) es útil como inmunosupresor en el tratamiento de enfermedades inmunológicas, tales como reumatismo, y en trasplante de órganos.

Breve descripción de las figuras

[Fig. 1] Un gráfico que muestra efectos de los compuestos de la presente invención y los de los compuestos comparativos sobre el peso corporal de los ratones.

[Fig. 2] Un gráfico que muestra los efectos antitumorales de los compuestos de la presente invención y de un compuesto comparativo en ensayos *in vivo*.

Descripción detallada de la invención

En la presente invención, cuando la expresión “opcionalmente sustituido” se ha añadido a la información estructural, hace referencia a la de la estructura relevante puede tener uno o más sustituyentes en una o más posiciones químicamente sustituibles.

El tipo, el número y la localización del o los sustituyentes presentes en la estructura no están particularmente limitados. Cuando hay dos o más sustituyentes, pueden ser idénticos o diferentes entre sí, En realidad, el sustituyente se selecciona de los grupos que consisten en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alcanoilo C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁₋₆, un grupo alcanoilamino C₁₋₆, un grupo alquilaminocarbonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico saturado o insaturado, un grupo carbonilo heterocíclico saturado o insaturado, y un grupo oxo. Cuando el o los sustituyentes está o están presentes, el número de los mismos normalmente es de 1 a 3.

En la fórmula (I), el “grupo alquilo C₁₋₆” en el “grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido” representado como R² es un grupo alquilo de C₁ a C₆ lineal o ramificado. Ejemplos del grupo alquilo incluyen un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo e isohexilo.

En la fórmula (I), el “grupo cicloalquilo C₃₋₁₀” en el “grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido” representado como R² es un grupo cicloalquilo de C₃ a C₁₀. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En la fórmula (I), el “grupo hidrocarburo aromático C₆₋₁₄” en el “grupo hidrocarburo aromático C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido” representado como R² es un grupo hidrocarburo aromático de C₆ a C₁₄. Ejemplos incluyen un grupo fenilo y naftilo.

En la fórmula (I), el “grupo heterocíclico saturado o insaturado” en el “grupo heterocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido” representado como R² es un grupo heterocíclico saturado o insaturado monocíclico o bicíclico que tiene uno o dos átomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un ácido de azufre. Entre los ejemplos se incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazilino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidinilo, tetrahidrotienilo, imidazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoxazol, benzotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo y quinoxalilo. Entre ellos se prefieren los heterociclos de 5 a 7 miembros, teniendo cada uno de ellos uno o dos átomos de nitrógeno; por ejemplo grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperidinilo y tetrahidrotienilo.

En la fórmula (I), ejemplos del “anillo heterocíclico que contiene nitrógeno” en el “anillo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido” formado por R¹ and R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos incluyen grupos heterocíclicos saturados que contienen nitrógeno, tales como grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino. De estos se prefieren los grupos pirrolidinilo y piperidinilo.

En la fórmula (I), ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆" representados como R³ incluyen los grupos alquilo mencionados con anterioridad. De esos, se prefieren los grupos alquilo C₁₋₃, siendo más preferidos el grupo metilo.

5 En la fórmula (I), ejemplos del átomo de halógeno representados como R⁴, R⁵, or R⁶ incluyen un átomo de flúor, un átomo de bromo, un átomo de cloro y en un átomo de yodo. De estos se prefieren un átomo de flúor o un átomo de cloro.

10 En la fórmula (I), el "grupo alquilo C₁₋₆" representado como R⁵ o R⁶ incluye los grupos alquilo mencionados con anterioridad. De estos, se prefiere el grupo metilo.

15 En la fórmula (I), el "grupo alcoxi C₁₋₃" representado como R⁵ o R⁶ es un grupo alcoxi lineal o ramificado. Ejemplos incluyen los grupos metoxi, etoxi, n-propiloxi e isopropilox. De estos, es más preferible el grupo metoxi.

Más adelante se describen detalles de los sustituyentes mencionados con anterioridad. Ejemplos del átomo de halógeno incluyen los átomos de halógeno mencionados con anterioridad. Ejemplos del grupo alcanoilo C₁₋₆ incluyen los grupos formilo, acetilo, propionilo y butililo. Ejemplos del grupo alquilo C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo C₁₋₆ mencionados con anterioridad. Ejemplos del grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ incluyen los grupos cicloalquilo C₃₋₁₀ mencionados con anterioridad. Ejemplos del grupo alqueno C₂₋₆ incluyen los grupos vinilo y 2-propenilo. Ejemplos del grupo alcoxi C₁₋₆ incluyen los grupos alcoxi C₁₋₆ mencionados con anterioridad. Ejemplos del grupo alquilamino C₁₋₆ incluyen los grupos alquilamino C₁₋₆ mencionados con anterioridad. Ejemplos del grupo alcanoilamino C₁₋₆ incluyen los gruposamino, cada uno sustituido con el grupo alcanoilo C₁₋₆ mencionado con anterioridad. Ejemplos del grupo alquilaminocarbonilo C₁₋₆ incluyen los aminocarbonilo cada uno mono o disustituido con el grupo alquilo C₁₋₆ mencionado con anterioridad. Ejemplos del grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ incluyen los sulfonilo cada uno sustituido con el grupo alquilo C₁₋₆ mencionado con anterioridad. Ejemplos del grupo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄ incluyen los grupos de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄ mencionados con anterioridad. Ejemplos del grupo de heterocíclico saturado o insaturado incluyen los grupos mencionados con anterioridad.

30 R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃, siendo más preferidos un átomo de hidrógeno y metilo. Entre ellos, un átomo de hidrógeno es particularmente preferido.

R² es, preferentemente, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido, El grupo alquilo C₁₋₆ representado como R² es, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₄, siendo particularmente preferidos los grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo y sec-butilo. A continuación se describirá el sustituyente del grupo alquilo C₁₋₆ representado como R². El sustituyente se selecciona, preferentemente, de entre un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquilamino C₁₋₆, un grupo alcanoilamino C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo de hidrocarburo aromático, un grupo heterocíclico saturado o insaturado, un grupo alquilaminocarbonilo C₁₋₆, un grupo carbonilo-heterocíclico saturado o insaturado. El grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ es, más preferentemente, un grupo ciclohexilo. El grupo alcoxi C₁₋₆ es, más preferentemente, un grupo alcoxi C₁₋₃, siendo particularmente preferidos los grupos metoxi, etoxi e isopropiloxi. El grupo alcoxi C₁₋₆ puede además tener un sustituyente. Dicho sustituyente es, preferentemente, un grupo hidroxilo. El grupo alquilamino C₁₋₆ es, más preferentemente, un grupo dietilamino. El grupo alcanoilamino C₁₋₆ es, más preferentemente, un grupo acetilamino. El grupo alquilaminocarbonilo C₁₋₆ es, más preferentemente, un grupo metilsulfonilo. El grupo de hidrocarburo aromático es, más preferentemente, un grupo fenilo. El grupo heterocíclico saturado o insaturado es, más preferentemente, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno y/o átomos de oxígeno, siendo particularmente preferidos los grupos pirrolidinilo, morfonilo, dioxolanilo, tetrahidropirano, piridilo y tetrazolilo. El grupo heterocíclico saturado o insaturado puede además tener un sustituyente. Dicho sustituyente es, preferentemente, un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente un grupo metilo) o un grupo oxo. El grupo de alquilaminocarbonilo C₁₋₆ es, más preferentemente, un grupo etilaminocarbonilo, dimetilamino o metilbutilamino. El grupo alquilaminocarbonilo C₁₋₆ puede además tener un sustituyente. Dicho sustituyente es, preferentemente, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁₋₆ (particularmente un grupo metoxi). El grupo heterocíclico saturado o insaturado es, más preferentemente, un grupo heterocíclico-carbonilo de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno y/o átomos de oxígeno, siendo particularmente preferidos los grupos pirrolidinilcarbonilo, morfonilcarbonilo. El grupo heterocíclico-carbonilo saturado o insaturado puede además tener un sustituyente. Dicho sustituyente es, preferentemente, un átomo de halógeno (particularmente un átomo de flúor) o un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente un grupo metilo) que puede tener un grupo hidroxilo.

60 El grupo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄ representado como R² es, más preferentemente, un grupo fenilo. Una realización específica del sustituyente del grupo hidrocarburo aromático C₆₋₁₄ representado como R² es, preferentemente, un grupo alquilo C₁₋₆, siendo más preferido un grupo metilo.

65 El grupo heterocíclico saturado o insaturado representado como R² es un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que tiene 1 a 2 átomos de nitrógeno o átomos de azufre, siendo más preferidos los grupos homopiperidinilo y tetrahidrotienilo. Una realización específica del sustituyente del grupo heterocíclico saturado o insaturado representado como R² es, preferentemente, un grupo hidroxilo, un grupo alcanoilo C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo alquilaminocarbonilo C₁₋₆, o un grupo oxo, siendo más preferidos un grupo hidroxilo, un grupo acetilo, un

grupo etilaminocarbonilo, un grupo terc-butiloxicarbonilo y un grupo oxo.

R^2 es, particularmente preferentemente, un grupo metilo, metoxietilo, morfolinoetilo, morfolinocarbonilmetilo, 2-hidroxi-n-butilo, 2-hidroxi-2-metil-n-propilo o 1-hidroxi-n-butan-2-ilo. En el caso de un grupo 1-hidroxi-n-butan-2-ilo, una forma (S) es particularmente preferida.

R^4 es un átomo de halógeno, siendo particularmente preferido un átomo de flúor y un átomo de cloro. La localización de R^4 es, preferentemente, la posición 2 o la posición 3, siendo particularmente preferida la posición 2.

Cada uno de R^5 y R^6 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo alcoxi C_{1-3} . El sustituyente del grupo alquilo C_{1-6} representado como R^5 o R^6 es un átomo de halógeno, prefiriéndose un átomo de flúor.

En un caso preferido, uno de R^5 and R^6 es un átomo de hidrógeno y el otro es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi. En una realización más preferida, uno de R^5 y R^6 es un átomo de hidrógeno y el otro es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno. Cuando uno de R^5 y R^6 es un átomo de hidrógeno y el otro es un átomo de halógeno, la localización de R^6 es, Preferentemente, la posición 2 o la posición 4.

En la presente invención, los siguientes compuestos de aciltiourea y sales de los mismos son particularmente preferidos.

- 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida
- 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(metoxietil)quinolina-6-carboxamida
- 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(2-morfolinoetil)quinolina-6-carboxamida
- 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(2-morfolino-2-oxoetil)quinolina-6-carboxamida
- 4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-N-(2-hidroxibutil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida
- 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida
- (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N-(1-hidroxibutan-2-il)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida
- 4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(2-morfolinoetil)quinolina-6-carboxamida
- (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-N-(1-hidroxibutan-2-il)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida
- (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-(2-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-N-(1-hidroxibutan-2-il)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida
- (S)-4-(4-(3-(2-(4-clorofenil)acetil)tioureido)-2-fluorofenoxi)-N-(1-hidroxibutan-2-il)-7-metoxi quinolina-6-carboxamida

El compuesto aciltiourea de la presente invención representado como la fórmula (I) también abarca un estereoisómero del mismo, un isómero óptico del mismo y un solvato del mismo, tal como un hidrato.

El compuesto aciltiourea de la presente invención representado como la fórmula (I) puede ser una sal. Preferentemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de la sal incluyen sales de bases inorgánicas, sales de bases orgánicas, sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, sales como aminoácido ácido y sales como aminoácido básico.

Ejemplos específicos de sales de bases inorgánicas incluyen sales de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos (p. ej., de sodio o de potasio) y sales de metales alcalino-térreos (p. ej., de magnesio o calcio).

Ejemplos de la base orgánica formadora de las sales incluyen trimetilamina, trietilamina, piridina, N-metilpiridina, N-metilpirrolidona, etanolamida, dietanolamina, trietanolamina y dicitohexilamina.

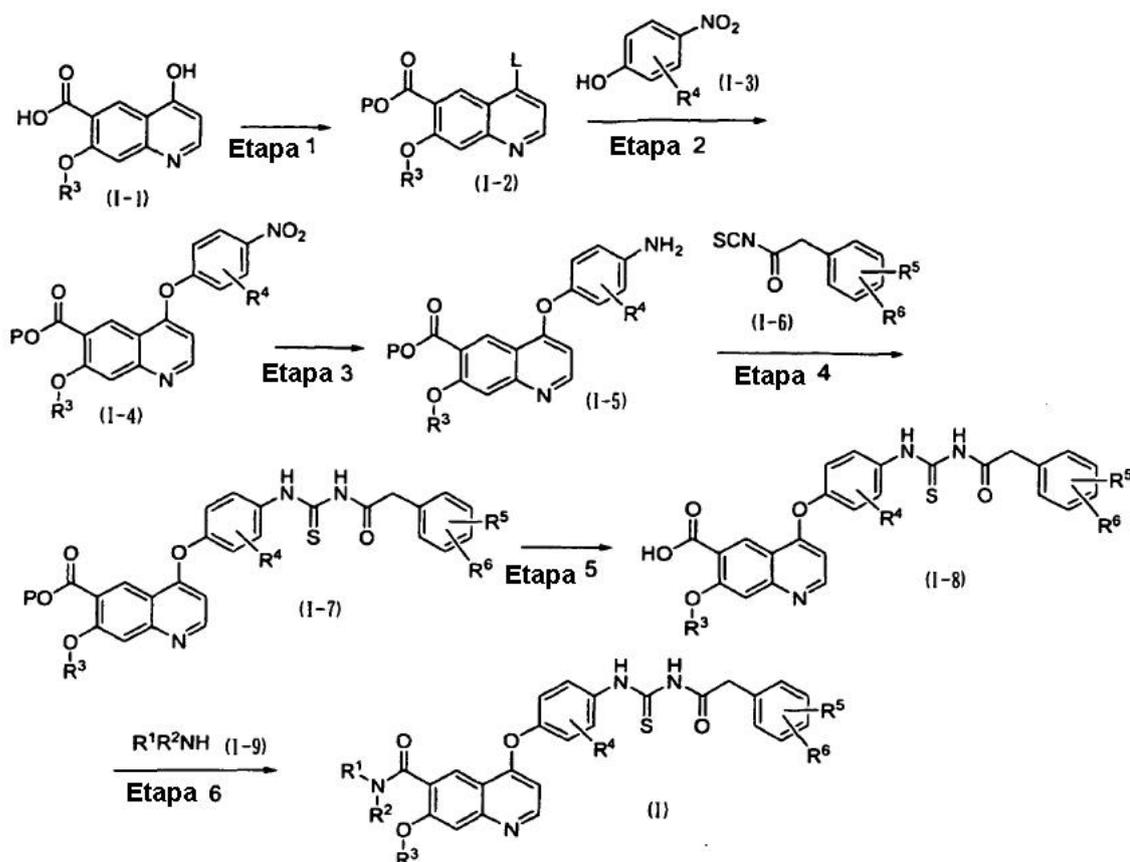
Ejemplos del ácido inorgánico incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico y ácido fosfórico.

Ejemplos de los ácidos orgánicos incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico.

Ejemplos del aminoácido ácido incluyen ácido glutámico y ácido aspártico, y ejemplos del aminoácido básico incluyen lisina, asparagina y ornitina.

El compuesto aciltiourea de la presente invención representado como la fórmula (I) puede ser un profármaco farmacéuticamente aceptable. No se impone ninguna limitación concreta sobre el profármaco farmacéuticamente aceptable y se puede usar cualquier profármaco siempre que el profármaco se pueda transformar en un compuesto representado como la fórmula (I) en condiciones fisiológicas (ácido gástrico o enzimas) mediante hidrólisis, oxidación o reducción. Ejemplos del profármaco incluyen compuestos de éster tales como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster fenílico, éster caboximetílico y éster etoxicarbonílico, que modifican un grupo carboxilo. Ejemplos de profármacos típicos son los compuestos que se transforman en compuestos (I) en condiciones fisiológicas que se describen en "Development of Drugs, vol. 7, p. 163-198" published by Hirokawa Shoten (1990).

El compuesto aciltiourea de la presente invención representado como la fórmula (I) o una sal del mismo también abarca un hidrato del mismo, un solvato del mismo y un polimorfo cristalino del mismo.



El compuesto de la presente invención se puede producir mediante el esquema que se describe a continuación. Las materias primas requeridas para sintetizar el compuesto de la presente invención pueden ser productos comerciales o se pueden producir mediante un procedimiento descrito en la literatura. En el esquema, los sustituyentes se usan como el mismo significado que se define en la fórmula (I).

En el esquema, L representa un grupo saliente, P representa un grupo alquilo menor o un grupo bencilo que tiene un sustituyente, específicamente un grupo metilo, etilo, metoximetilo, terc-butilo, bencilo, 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo etc. Otros grupos son los mismos que se definen en la fórmula (I).

Etapa 1

En la etapa 1, el compuesto (I-2) se produce a partir del compuesto (I-1). Específicamente, el compuesto (I-1), que se puede producir de acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento WO 2002-032872, se trata en cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo etc. que sirve como disolvente, para introducir de este modo un haluro como grupo saliente L. La temperatura de reacción es 0 °C a temperatura de reflujo, preferentemente de 80 °C hasta la temperatura de reflujo. El reacción es de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 1 a 24 horas. Si se requiere, se pueden añadir de 0,0001 a 1 volumen, preferentemente de 0,002 a 0,2, con respecto al compuesto (I-1) de N,N-dimetilformamida.

Después de finalizar la reacción anterior, además del grupo saliente L, el grupo carbonilo en la posición 6 también se convierte en haluro ácido. Por tanto, el haluro ácido se hace reaccionar con alcohol P-OH opcionalmente en presencia de una base, para introducir de este modo un grupo protector P, de modo que se puede producir el compuesto (I-2). No se imponen limitaciones concretas sobre el disolvente siempre que el disolvente no sea reactivo con un haluro ácido, y como disolvente se puede usar una base. Ejemplos del alcohol P-OH incluyen metanol, etanol, terc-butanol, alcohol bencilico, alcohol 4-nitrobencilico y alcohol 4-metoxibencilico. El alcohol se puede usar en una cantidad de 1 equivalente a una cantidad equivalente al disolvente, preferentemente de 1 equivalentes a una cantidad equivalente al disolvente. Ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas tales como trimetilamina, tripropilamina, diisopropilamina, n-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina y colidina; hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico, etóxido potásico y terc-butóxido potásico. La base puede usarse en una cantidad relativa de 1 a 200, preferentemente de 1,5 a 100, con respecto al compuesto (I-1). La temperatura de reacción es de -30 °C a la temperatura de reflujo, preferentemente de 0 a 50 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 1 a 24 horas.

Etapa 2

La etapa 2 implica una reacción de acoplamiento entre el compuesto (I-2) y el compuesto (I-3) para producir de este modo el compuesto (I-4). El compuesto (I-3) se puede usar en una cantidad relativa de 1 a 100 equivalentes, preferentemente de 1,1 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (I-2). La reacción de acoplamiento se realiza, preferentemente, en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas tales como trimetilamina, tripropilamina, diisopropilamina, n-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina y colidina; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio. La base puede usarse en una cantidad relativa de 1 a 100 equivalentes, preferentemente de 2 a 10 equivalentes. No se plantean limitaciones concretas sobre el disolvente usado en la reacción siempre que el disolvente no reaccione fácilmente con los compuestos (I-2), (I-3), y (I-4), etc. Ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilacetamida, difeniléter, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, N-metilpirrolidin-2-ona y dimetilsulfóxido. Estos disolventes se pueden usar aislados o en combinación. La temperatura de reacción es de -30 °C a 300 °C, preferentemente de 30 a 200 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas.

Etapa 3

En la etapa 3, el grupo nitro del compuesto (I-4) se reduce para producir de este modo el compuesto (I-5). La reducción del grupo nitro se puede realizar con un agente reductor tal como cloruro de hierro-amonio o ácido acético-hierro. Si el compuesto (I-4) no incluye Cl, Br, o I, o se puede seleccionar un grupo funcional tal como bencilo, 4-nitrobencilo o 4-metoxibencilo, como grupo P, hidrogenación catalítica. Cuando se usa cloruro de hierro-amonio, como disolvente se puede usar agua, metanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, cloruro de metileno; cloroformo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido, etc. Estos disolventes se pueden usar aislados o en combinación. La temperatura de reacción es de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 30 a 100 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas.

Cuando se usa hidrogenación catalítica, ejemplos del catalizador usado en la reacción incluyen 5-10% Pd-C e hidróxido de paladio. El catalizador puede usarse en una cantidad relativa de 0,01 a 10, preferentemente de 0,02 a 5, con respecto al compuesto (I-4). La fuente de hidrógeno, por ejemplo, ácido fórmico, formiato amónico, ciclohexeno o dicitlohexeno se puede usar en una cantidad de 1 a 200 equivalentes, preferentemente de 1,1 a 100 equivalentes. Cuando se usa hidrógeno, la presión de hidrógeno puede ser de 0,01 a 3,0 MPa y es, preferentemente, de 0, a 1 1,0 MPa. Ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida y dimetilformamida, y estos disolventes se pueden usar solos o en combinación.

Etapa 4

En la etapa 4, el compuesto (I-7) se produce a partir del compuesto (I-5) mediante el uso de un tioisocianato (I-6). El tioisocianato (I-6) se puede producir por separado mediante el procedimiento divulgado en el documento WO 2005-082855 a partir de un haluro ácido o un ácido carboxílico. El compuesto (I-6) se puede usar en una cantidad de 1 a 100 equivalentes con respecto al compuesto (I-5), preferentemente de 1,1 a 30 equivalentes. No se plantean limitaciones concretas sobre el disolvente usado en la reacción y se puede usar hexano, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidin-2-ona, metanol, etanol, isopropanol etc. Estos disolventes se pueden usar aislados o en combinación. La temperatura de reacción es de -30 °C a 200 °C, preferentemente de 0 a 100 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas.

Etapa 5

En la etapa 5, el ácido carboxílico (I-8) se produce a partir del éster (I-7). La reacción se puede realizar en condiciones ácidas o básicas o puede ser una hidrogenación catalítica, de modo que el éster se convierte en el ácido carboxílico.

Cuando el grupo P es metilo o etilo, preferentemente se realiza desprotección en condiciones básicas. Ejemplos de la base incluyen hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio. La base puede usarse en una cantidad de 1 a 100 equivalentes, preferentemente de 1,1 a 30 equivalentes. Ejemplos del disolvente incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y N,N-dimetilformamida. Estos disolventes se pueden usar aislados o en combinación.

Cuando el grupo P es, por ejemplo, terc-butilo, la desprotección preferentemente se realiza en condiciones ácidas. Ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico y ácido tosílico. El ácido se puede usar en una cantidad de equivalente-disolvente 1N, preferentemente a una cantidad equivalente – disolvente 2N. Ejemplos del disolvente incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloruro de metileno y cloroformo. Estos disolventes se pueden usar aislados o en combinación.

Cuando el grupo P es, por ejemplo, bencilo, 4-nitrobencilo o 4-metoxibencilo, la desprotección preferentemente se realiza mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador. El catalizador de la hidrogenación puede

ser de 5-10% Pd-C o hidróxido de paladio. El catalizador se puede usar en una cantidad relativa de 0,01 a 10 con respecto al compuesto (I-7), preferentemente de 0,02 a 5. La fuente de hidrógeno, por ejemplo hidrógeno, ácido fórmico, formiato amónico, ciclohexeno o 1,4-ciclohexeno se puede usar en una cantidad de 1 a 200 equivalentes, preferentemente de 1,1 a 100 equivalentes. Ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo y N,N-dimetilformamida, y estos disolventes se pueden usar solos o en combinación.

En cualquier combinación, la temperatura de reacción es de -30 °C a 200 °C, preferentemente de 0 a 100 °C, y el tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas.

10 Etapa 6

La etapa 6 implica una reacción de condensación entre el ácido carboxílico (I-8) y una amina (I-9). La etapa 6, para producir el compuesto (I) se puede realizar mediante un haluro ácido a partir del ácido carboxílico (I-8) o mediante el uso de un agente de condensación generalmente usado.

En el procedimiento mediante haluro ácido, primer el ácido carboxílico (I-8) se convierte en su cloruro ácido mediante el uso de cloruro de tionilo, oxiclorigen de fósforo etc. en una cantidad equivalente al disolvente. La temperatura de reacción es de -30 °C a 200 °C, preferentemente de 0 a 100 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 1 a 24 horas.

Después, introduciendo una amina (I-9) en el haluro ácido formado de este modo se puede producir el compuesto (I). Si se requiere, se puede usar una base. Ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas tales como trimetilamina, tripropilamina, diisopropilamina, n-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina y colidina; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de ceso, metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico, etóxido potásico y terc-butóxido potásico. La amina (I-9) puede usarse en una cantidad de 1 a 100 equivalentes, preferentemente de 1,1 a 50 equivalentes. Ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

Como alternativa, se puede usar un agente de condensación en la producción del compuesto (I). Ejemplos del agente de condensación incluyen N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato (WSC), difenilfosforiazida (DPPA), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino)fosfonio (PyBOP), fosfato de 7-azabenzotriazol-1-il-oxitris(pirrolidino)fosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de bromotris(pirrolidino)fosfonio (BroP), hexafluorofosfato de clorotris(pirrolidino-1-il)fosfonio (PyCroP), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y 4-(5,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolina clorhidrato (DMTMM). En combinación con el agente de condensación, se pueden usar aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) y N-hidroxisuccinimida (HOSu). Estos aditivos pueden usarse en cantidades de 0,1 a 100 equivalentes, preferentemente de 1 a 10 equivalentes. Si se requiere, se puede usar una base tal como trimetilamina, tripropilamina, diisopropilamina, n-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina o colidina; en una cantidad de 0,1 a 100 equivalentes, preferentemente de 1 a 10 equivalentes. La amina (I-9) se puede usar en la misma cantidad que se ha mencionado con anterioridad. No se plantea ninguna limitación concreta sobre el disolvente y se puede usar agua, metanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, etc. La temperatura de reacción es de -30 °C a 200 °C, preferentemente de 0 a 100 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas.

Aparte de los procedimientos mencionados con anterioridad, el compuesto (I-5) se puede transformar en su amida de acuerdo con las etapas 5 y 6, y el compuesto (I) se puede producir de acuerdo con la etapa 4. Cuando el grupo P es metilo, el compuesto (I-5) se puede transformar en su amida mediante una técnica conocida generalmente, tal como aminólisis, y después el compuesto (I) se puede producir de acuerdo con la etapa 4.

El compuesto producido de este modo de la presente invención y los intermedios de síntesis del mismo se pueden aislar y purificar mediante medios de aislamiento/purificación conocidos generalmente (p. ej., recristalización, cristalización, destilación o cromatografía en columna). En general, el compuesto de la presente invención y los intermedios de síntesis del mismo se pueden transformar en sales de los mismos farmacéuticamente aceptables mediante un procedimiento conocido, y las sales se pueden transformar en formas de los mismos.

Cuando se usa como fármaco, el compuesto (I) de la presente invención se mezcla con un vehículo farmacéutico opcional y la mezcla se puede formar en diversas formas de dosificación de acuerdo con los fines preventivos o terapéuticos. Se puede usar cualquier forma de dosificación y ejemplos incluyen agentes orales, líquidos para inyección, supositorios, pomadas y cataplasmas. De estos, preferentemente se usa agentes orales. Estas formas de dosificación se pueden producir mediante procedimientos generalmente conocidos y usados en la técnica.

Como vehículos farmacéuticos, se pueden usar diversas sustancias vehículo orgánicas e inorgánicas que se usan generalmente para formar formulaciones. Ejemplos del vehículo para formulación sólida incluyen un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante y un colorante, y ejemplos del vehículo para formulación líquida incluyen

un disolvente, un agente solubilizante, un agente de suspensión, un agente de tonicidad y un agente suavizante. Si se requiere, también se pueden usar aditivos de formulación tales como un conservante, un antioxidante, un colorante, un agente edulcorante y un estabilizante.

5 Se puede preparar una forma sólida peroral mediante la mezcla del compuesto de la presente invención con un excipiente y con un excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, colorante, agente aromatizante/desodorante etc. y la formación de la mezcla en comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvo, cápsulas etc. mediante un procedimiento conocido en la técnica

10 Ejemplos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, glucosa, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa microcristalina y ácido silícico anhidro.

Ejemplos del aglutinante incluyen agua, etanol, 1-propanol, 2-propanol, jarabe simple, glucosa líquida, α -almidón líquido, gelatina líquida, D-manitol, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, metilcelulosa, etilcelulosa, goma laca, fosfato cálcico y polivinilpirrolidona.

15 Ejemplos de disgregantes incluyen almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, hidrogenocarbonato sódico, carbonato cálcico, laurilsulfato sódico, monoglicerilestearato y lactosa.

20 Ejemplos del lubricante incluyen talco purificado, estearato sódico (sal), estearato de magnesio, borax y polietilenglicol.

Ejemplos del agente colorante incluyen óxido de titanio y óxido de hierro.

25 Ejemplos del agente aromatizante/desodorizante incluyen sacarosa, pieles de naranja, ácido cítrico y ácido tartárico.

Se puede preparar una formulación líquida oral mezclando el compuesto de la presente invención con un agente aromatizante, tampón, estabilizante, desodorante, etc., y formando la mezcla en un agente líquido interno, jarabe, elixir, etc. mediante un procedimiento conocido en la técnica. El agente aromatizante/desodorizante usado en la preparación puede ser cualquiera de los miembros mencionados anteriormente. Ejemplos de los tampones incluyen citrato sódico. Ejemplos del estabilizante incluyen tragacanto, goma arábiga y gelatina. Si se requiere, la formulación oral se puede recubrir mediante un procedimiento conocido con un material de recubrimiento entérico o un material de recubrimiento para mantener el efecto del mismo. Ejemplos de dicho material de recubrimiento incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, y Tween 80 (marca registrada).

Las soluciones para inyección se pueden preparar mezclando el compuesto de la presente invención con aditivos tales como un regulador del pH, tampón, estabilizante, agente de tonicidad, y un agente anestésico local, y formando la mezcla mediante un procedimiento conocido en la técnica, para proporcionar de este modo líquidos para inyección subcutánea, intramuscular e intravenosa. Ejemplos del regulador del pH y el tampón incluyen citrato sódico, acetato sódico y fosfato sódico. Ejemplos del estabilizante incluyen piro-sulfito sódico, EDTA, ácido tioglicólico y ácido tioláctico. Ejemplos del anestésico local incluyen procaína clorhidrato y lidocaína clorhidrato. Ejemplos de los agentes de tonicidad incluyen cloruro sódico, glucosa, D-manitol y glicerina.

45 Se pueden preparar supositorios mezclando el compuesto de la presente invención con un vehículo para formulación conocido en la técnica, por ejemplo polietilenglicol, lanolina, manteca de cacao y triglicéridos de ácidos grasos y con un tensioactivo opcional, tal como Tween 80 (marca registrada) y formando la mezcla en supositorios mediante un procedimiento conocido en la técnica.

50 Las pomadas se pueden preparar mezclando el compuesto de la presente invención con aditivos opcionales usados generalmente en la técnica, tal como una base, estabilizante, hidratante y conservante, y formando la mezcla en pomadas mediante un procedimiento conocido en la técnica. Ejemplos de la base incluyen parafina líquida, vaselina blanca, cera de abeja blanca, alcohol octildodecílico y parafina. Ejemplos del conservante incluyen metil-p-hidroxibenzoato, etil-p-hidroxibenzoato y propil-p-hidroxibenzoato.

55 Las cataplasmas se pueden preparar aplicando la pomada, crema, gen lasta etc. mencionadas anteriormente a un soporte usado generalmente mediante un procedimiento de rutina. Ejemplos de soportes adecuados incluyen telas tejidas y no tejidas fabricadas con algodón, fibra discontinua o fibra química, y películas y láminas de espuma de cloruro de vinilo blando, polietileno, poliuretano etc.

60 La cantidad del compuesto de la presente invención incorporada en cualquiera de las formas de dosificación unitarias mencionadas anteriormente se modifica de acuerdo con la forma del fármaco y el síntoma del paciente al que se administra el compuesto. No obstante, en general, en una forma de dosificación unitaria, la cantidad es, preferentemente, de aproximadamente 0,05 a 1.000 mg (agente oral), de aproximadamente 0,01 a 500 mg (solución para inyección) o de de aproximadamente 1 a 1.000 mg (supositorio).

65

La dosis diaria del fármaco que tiene cualquiera de las formas de dosificación anteriores varía en función de los síntomas, el peso corporal, la edad, el sexo etc. de un paciente, y no se puede determinar inequívocamente. No obstante, la dosis diaria para un adulto (peso corporal: 50 kg) es, en general, de aproximadamente 0,05 a 5.000 mg, preferentemente de 0,1 a 1.000 mg. Preferentemente, el fármaco se administra a una dosis diaria única o de un modo dividido (p. ej., de 2 o 3).

Ejemplos

Realizaciones detalladas de la presente invención se describen a modo de ejemplos y ejemplos de ensayos farmacológicos, que no deberán interpretarse como limitantes de la invención en relación a esto.

Ejemplo 1

4-cloro-7-metoxiquinolina-6-carboxilato de terc-butilo (1a)

El ácido 4-hidroxi-7-metoxiquinolina-6-carboxílico (divulgado en el documento WO 2002/032872) (25 g) se disolvió en cloruro de tionilo (100 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió a la solución, seguido de reflujo en calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a azeotropismo con tolueno. El producto se añadió a una solución de terc-butoxipotáxico (150 g, cantidad por 6) en terc-butanol (300 ml) en un baño de hielo, seguido de agitación durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y agua (300 ml) se añadió a la misma en un baño de hielo, seguido de extracción con n-hexano (300 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (300 ml) y se secó sobre sulfato sódico, seguido de concentración a presión reducida para dar de este modo el compuesto 1a (10,5 g, rendimiento: 31%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ :

8,73 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,50 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,38 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,03 (3H, s), 1,64 (9H, s); ESI-MS m/z 294 (MH^+).

4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxilato de terc-butilo (1b)

El compuesto 1a (3,60 g) se disolvió en N-metilpirrolidin-2-ona (14 ml) y a la solución se añadieron diisopropiletilamina (6,55 ml) y 2-fluoro-4-nitrofenol ((2,89 g). La mezcla se calentó hasta 140 °C y se agitó durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada en un baño de hielo y se filtró el precipitado para dar de este modo el compuesto 1b (4,71 g, rendimiento: 93%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ :

8,75 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,47 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 2,8 Hz), 8,38 (1H, s), 8,23 (1H, ddd, J = 8,8 Hz, 1,2 Hz, 1,2 Hz), 7,74 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, s), 6,78 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,99 (3H, s), 1,54 (9H, s); ESI-MS m/z 415 (MH^+).

4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxilato de terc-butilo (1c)

El compuesto 1b (400 mg) se disolvió en una mezcla agua-etanol ((1:1) (10 ml) y se añadió polvo de hierro (1,0 g) y cloruro amónico (1,0 g), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar el polvo de hierro y al filtrado se añadió agua (100 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico, seguido de concentración a presión reducida para dar de este modo el compuesto (335 g, rendimiento: 93%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ :

8,65 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,40 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,10 (1H, t, J = 9,2 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 13,2 Hz, 2,8 Hz), 6,48 - 6,44 (2H, m), 5,51 (2H, s), 3,96 (3H, s), 1,55 (9H, s); ESI-MS m/z 385 (MH^+).

4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxilato de terc-butilo (1d)

El cloruro de fenilacetilo (1,10 ml) y el tiocianato potásico (1,21 g) se disolvieron en acetonitrilo (15 ml), seguido de agitación a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Posteriormente se separó el producto con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico, seguido de concentración a presión reducida para dar de este modo tiocianato de fenilacetilo. Este producto (tiocianato de fenilacetilo) no se sometió a purificación adicional y se disolvió en tolueno (8 ml). Una solución del compuesto objeto 1c (12 ml) en tolueno-etanol (5:1) se añadió a la solución de tolueno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: 100% de acetato de etilo), para dar el compuesto 1d (620 mg, rendimiento: 53%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ :

12,62 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,09 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,0 Hz), 7,81 (1H, s), 7,51 - 7,30 (7H, m), 6,71 (1H, s), 4,18 (3H, s), 3,78 (2H, s), 1,64 (6H, s); ESI-MS m/z 562 (MH^+).

Clorhidrato de ácido 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxílico (1e)

El compuesto 1d (88,0 mg) se disolvió en una solución de HCl-dioxano 4N, seguido de agitación a 70 °C durante 1 hora. El precipitado en la mezcla de reacción se filtró, para dar el compuesto 1e (67,1 mg, rendimiento: 79%).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

12,54 (1H, s), 11,86 (1H, s), 8,98 (1H, d, J = 6,4 Hz) 8,70 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,74 , - 7,73 (1H, m), 7,65 - 7,60 (2H, m), 7,37 - 7,32 (4H, m), 7,30 - 7,25 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,04 (3H, s), 3,83 (2H, s) ; ESI - MS m/z 506 (MH⁺).

10 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N-(3-isopropiloxipropil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (1)

El compuesto 1e (13,2 mg), 3-isopropoxiipropilamina (9,11 µl), y 4-(5,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolina clorhidrato n-hidrato (el lo sucesivo en el presente documento denominado DMTMM-n-hidrato) (8,67 mg) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se destiló a presión reducida y se añadió agua al residuo. El precipitado se filtró, para dar el compuesto del título (11,6 mg, rendimiento: 79%).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

20 12,51 (1H, s), 11,83 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 5,6 Hz) 8,54 (1H, s), 8,39 (1H, t, J = 4,8 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 12,4 Hz, J = 2,0 Hz), 7,58 - 7,49 (3H, m), 7,39 - 7,34 (4H, m), 7,32 - 7,27 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,02 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,58 - 3,50 (1H, m), 3,45 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,40 - 3,36 (2H, m), 1,79 - 1,68 (2H, m), 1,09 (6H, d, J = 6,0 Hz) ; ESI - MS m/z 605 (MH⁺).

Ejemplo 2

25 N-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (2)

De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (19,4 mg), (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanoamina (13,5 µl) y DMTMM-n-hidrato (11,9 mg), se obtuvo el compuesto del título 2 (9,3 mg, rendimiento: 42%).

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ:

35 12,50 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,66 (1H, dd, J = 5,4 Hz, 0,8 Hz), 8,52 (1H, s), 8 ,23 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 11,2 Hz, J = 2,8 Hz), 7,53 (1H, s), 7,4 6 - 7,37 (4H, m), 7,32 - 7,28 (3H, m), 6,44 (1H, dd, J = 7,2 Hz), 4,43 - 4,38 (1H, m), 4,13 - 4,09 (1H, m), 4,12 (3H, s), 3,79 - 3,71 (3H, m), 2,42 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,76 (2H, s), 1,49 (3H, s), 1,43 (1H, s), 1,39 (2H, s); ESI - MS m/z 619 (MH⁺).

Ejemplo 3

40 N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (3)

De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (20,1 mg), (3-amino-1,2-propanodiol (8,45 mg) y DMTMM-n-hidrato (12,3 mg), se obtuvo el compuesto del título 3 (5,1 mg, rendimiento: 24%).

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

12,50 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,48 (1H ,t,J = 5,6 Hz), 8,39 (1H, t, J = 4,8 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 12,0 Hz, J = 2,4 Hz), 7 ,58 - 7,50 (3H, m), 7,37 - 7,33 (4H, m), 7,31 - 7,26 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,92 (1H, br), 4,65 (1H, br), 4,03 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,65 (1H, t, J = 5,6 Hz), 3,52 - 3,46 (1H, m), 3,43 - 3,37 (3H, m, J = 6,0 Hz) ; ESI - MS m/z 579 (MH⁺).

Ejemplo 4

50 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(piridin-3-ilmetil)quinolina-6-carboxamida (4)

De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (16,7 mg), 3-picolilamina (7,79 µl) y DMTMM-n-hidrato (10,2 mg), se obtuvo el compuesto del título 4 (8,1 mg, rendimiento: 44%).

55 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

12,50 (1H, s), 11,81 (1H, s), 9,01 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,69 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,58 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,57 (1H, s), 8,45 (1H, dd, J = 4,8 Hz, 1,0 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 1,6 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 - 7,48 (4H, m), 7,39 - 7,33 (6H, m), 7,31 - 7,26 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,55 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,03 (3H, s), 3 ,82 (2H, s) ; ESI - MS m/z 596 (MH⁺).

60

Ejemplo 5

65 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(3-(2-oxipirrolidin-1-il)propil)quinolina-6-carboxamida (5)

De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (18,8 mg), N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidinona (12,2 µl) y DMTMM-n-hidrato (11,5 mg), se obtuvo el compuesto del título 5 (5,5 mg, rendimiento: 25%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ :

12,53 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,65 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,53 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 12,0 Hz, J = 2,4 Hz), 7,52 (1H, s), 7,45 - 7,37 (4H, m), 7,32 - 7,30 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,42 (1H, dd, J = 5,2 Hz, 1,2 Hz), 4,17 (3H, s), 3,76 (2H, s), 3,52 - 3,42 (6H, m), 2,42 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,06 (2H, tt, J = 7,6 Hz), 1,86 (2H, tt, J = 6,0 Hz); ; ESI - LRMS m/z 630 (MH^+),

Ejemplo 6

4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida (6)

De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (20 mg), una solución acuosa al 40% de metilamina (5 μl) y DMTMM-n-hidrato (22 mg), se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml), seguido de agitación a 30°C durante 1 hora, para dar el compuesto del título 6 (18,4 mg, rendimiento: 96%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ :

12,51 (1H, s), 11,83 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,60 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 12,4 Hz, J = 2,0 Hz), 7,58 - 7,50 (4H, m), 7,39 - 7,34 (4H, m), 6,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,03 (3H, s), 3,84 (2H, s), 2,84 (3H, d, J = 4,8 Hz); ; ESI - MS m/z 518 (MH^+).

Ejemplo 7

4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(metoxietil)quinolina-6-carboxamida (7)

De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (20 mg), 2-metoxietilamina (6 mg), DMTMM-n-hidrato (22 mg), se disolvieron en etanol (1 ml), seguido de agitación a 30°C durante 1 hora, para dar el compuesto del título 7 (17,3 mg, rendimiento: 83%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ :

12,51 (1H, s), 11,83 (1H, s), 8,71 - 8,69 (1H, m), 8,62 (1H, s), 8,54 - 8,44 (1H, m), 8,04 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 1,6 Hz), 7,58 - 7,50 (3H, m), 7,36 - 7,34 (4H, m), 7,32 - 7,27 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,04 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,50 - 3,48 (4H, m), 3,30 (3H, s); ESI - MS m/z 562 (MH^+).

Ejemplo 8

N-(2-(dietilamino)etil)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (8)

De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (22,6 mg), 2-(dietilamino)etilamina (14,8 μl) y DMTMM-n-hidrato (13,8 mg), se obtuvo el compuesto del título 8 (12,3 mg, rendimiento: 49%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ :

12,50 (1H, s), 11,83 (1H, s), 8,73 - 8,70 (1H, m), 8,72 (1H, s), 8,51 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 1,6 Hz), 7,58 - 7,50 (3H, m), 7,38 - 7,33 (4H, m), 7,31 - 7,27 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,05 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,42 - 3,37 (2H, m), 2,67 - 2,53 (6H, m), 1,01 (6H, t, J = 7,2 Hz); ESI - MS m/z 604 (MH^+).

Ejemplo 9

4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(2-morfolinoetil)quinolina-6-carboxamida (9)

De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (9,6 mg), 2-morfolinoetilamina (5,77 μl) y DMTMM-n-hidrato (5,88 mg), se obtuvo el compuesto del título 9 (3,3 mg, rendimiento: 30%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ :

12,53 (1H, s), 9,26 (1H, s), 9,08 (1H, t, J = 3,6 Hz), 8,72 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 2,4 Hz), 7,55 (1H, s), 7,45 - 7,36 (4H, m), 7,32 - 7,24 (3H, m), 6,44 (1H, dd, J = 5,2 Hz, 0,8 Hz), 4,37 (2H, d, J = 4,0 Hz), 4,18 (3H, s), 3,79 - 3,72 (7H, m), 3,77 (2H, s), 3,52 (2H, t, J = 4,8 Hz); ESI - MS m/z 618 (MH^+).

Ejemplo 10

4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (10)

De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (9,7 mg), 2-(2-aminoetoxi)etanol (4,44 μl), y DMTMM-n-hidrato (5,94 mg), se obtuvo el compuesto del título 10 (3,0 mg, rendimiento: 28%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ :

12,51 (1H, s), 11,83 (1H, s), 8,70 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,64 (1H, s), 8,49 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,04 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,58 - 7,50 (3H, m), 7,38 - 7,34 (4H, m), 7,31 - 7,27 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,62 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,04 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,58 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,54 - 3,47 (6H, m); ESI - MS m/z 592 (MH^+).

Ejemplo 11

N-(2-(acetamidoetil)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (11)

5 De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (20,7 mg), N-acetiletilendiamina (9,75 µl) y DMTMM-n-hidrato (12,7 mg), se obtuvo el compuesto del título 11 (5,4 mg, rendimiento: 20%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

12,49 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,68 (1H, dd, J = 5,2 Hz, 2,8 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,48 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,02 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,98 (1H, s), 7,56 - 7,49 (3H, m), 7,36 - 7,32 (4H, m), 7,30 - 7,26 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,02 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,38 - 3,35 (2H, m), 3,28 - 3,22 (2H, s), 1,82 (3H, s); ESI - MS m/z 590 (MH⁺).

Ejemplo 12

N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (12)

15 De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (37,1 mg), (2-amino-1,3-propanodiol (15,6 mg) y DMTMM-n-hidrato (22,7 mg), se obtuvo el compuesto del título 12 (11,5 mg, rendimiento: 29%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

20 12,50 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,0 Hz), 7,57 - 7,50 (3H, m), 7,35 - 7,33 (4H, m), 7,31 - 7,26 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,80 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,04 (3H, s), 3,99 - 3,94 (1H, m), 3,83 (2H, s), 3,61 - 3,56 (2H, m), 3,54 - 3,47 (2H, m); ESI - MS m/z 579 (MH⁺).

Ejemplo 13

25 4-(4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxamido)-6-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (13)

30 De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (750 mg), 4-amino-1-Boc-piperidina (332 mg), trietilamina (230 µl) y DMTMM-n-hidrato (459 mg), se obtuvo el compuesto del título 13 (446 mg, rendimiento: 52%).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ:

35 12,50 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,49 (1H, s), 7,96 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 2,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,53 (1H, s), 7,47 - 7,37 (4H, m), 7,33 - 7,29 (3H, m), 6,44 (1H, d, J = 5,0 Hz, 1,2 Hz), 4,23 (1H, br), 4,11 (3H, s), 4,03 - 4,01 (1H, m), 3,76 (2H, s), 3,04 (3H, t, J = 12,0 Hz), 2,92 (1H, t, J = 10,8 Hz), 2,09 - 1,98 (3H, m), 1,48 (9H, s); ESI - MS m/z 688 (MH⁺).

Ejemplo 14

40 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(piperidin-4-ilmetil)quinolina-6-carboxamida clorhidrato (14)

El compuesto 13 (446 mg) se disolvió en una solución de HCl-dioxano 4N, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a azeotropismo con tolueno para dar de este modo el compuesto del título 14 (406 mg, rendimiento: 95%).

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

12,50 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,44 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 1,6 Hz), 7,57 - 7,44 (3H, m), 7,37 - 7,33 (4H, m), 7,31 - 7,26 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,04 - 3,96 (1H, br), 3,99 (3H, s), 3,93 (2H, s), 3,96 - 3,79 (4H, m), 3,83 (2H, s), 2,92 (2H, br), 1,83 (1H, m); ESI - MS m/z 588 (MH⁺).

Ejemplo 15

N-(1-etilcarbamoil)piperidin-4-il)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (15)

55 El compuesto 14 (335 mg) se suspendió en tetrahidrofurano (5 ml) y a la suspensión se añadieron trietilamina (212 µl) e isocianato de etilo (71,2 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido formado se filtró, para dar de este modo el compuesto del título 15 (271 mg, rendimiento: 81%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

60 12,50 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,44 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,56 - 7,48 (3H, m), 7,35 - 7,28 (5H, m), 6,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,45 (1H, t, J = 4,8 Hz), 3,99 (4H, s), 3,88 (2H, d, J = 12,8 Hz), 3,82 (2H, s), 3,06 - 2,99 (2H, m), 2,82 (3H, t, J = 12,0 Hz), 1,43 - 1,34 (3H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,2 Hz); ESI - MS m/z 659 (MH⁺).

Ejemplo 16

4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(2-oxazepan-3-il)quinolina-6-carboxamida (16)

5 De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (260 mg), DL- α -amino- ϵ -caprolactam (73,7 mg), trietilamina (134 μ l) y DMTMM-n-hidrato (159 mg), se obtuvo el compuesto del título 16 (221 mg, rendimiento: 75%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ :

10 12,50 (1H, s), 11,82 (1H, s), 9,19 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,90 (1H, s), 8,71 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,05 - 7,96 (2H, m), 7,60 - 7,51 (3H, m), 7,37 - 7,33 (4H, m), 7,31 - 7,26 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,65 - 4,61 (1H, m), 4,10 (3H, s), 3,96 (2H, s), 3,83 (2H, s), 2,07 (1H, d, J = 12,8 Hz), 1,94 - 1,90 (1H, m), 1,79 - 1,69 (2H, m), 1,47 - 1,38 (1H, m), 1,29 - 1,20 (1H, m); ESI - MS m/z 616 (MH^+).

Ejemplo 17

15 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il)etil)quinolina-6-carboxamida (17)

De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (304 mg), 2-amino-1-(pirrolidin-1-il)etanona clorhidrato (120 mg), trietilamina (235 μ l) y DMTMM-n-hidrato (186 mg), se obtuvo el compuesto del título 17 (220 mg, rendimiento: 64%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ :

20 12,50 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,83 (2H, d, J = 1,2 Hz), 8,71 (1H, dd, J = 5,2 Hz, 1,6 Hz), 8,05 - 7,99 (1H, m), 7,60 - 7,53 (3H, m), 7,35 - 7,33 (4H, m), 7,30 - 7,28 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,14 (2H, d, J = 4,0 Hz), 4,08 (3H, d, J = 1,2 Hz), 3,83 (2H, s), 3,48 - 3,44 (2H, m), 3,39 - 3,24 (2H, m), 1,94 - 1,88 (2H, m), 1,83 - 1,76 (2H, m); ESI - MS m/z 616 (MH^+).

Ejemplo 18

30 N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (18)

De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (14,3 mg), 1-aminopiperidin-1-il)etanona clorhidrato (5,66 mg), trietilamina (9,21 μ l) y DMTMM-n-hidrato (8,76 mg), se obtuvo el compuesto del título 18 (6,0 mg, rendimiento: 36%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ :

35 12,50 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,67 (2H, d, J = 5,2 Hz), 8,45 (1H, s), 8,02 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,4 Hz), 7,56 - 7,49 (3H, m), 7,37 - 7,33 (4H, m), 7,31 - 7,26 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,23 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,10 - 3,98 (1H, br), 4,00 (3H, s), 3,83 (2H, s), 3,78 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,21 - 3,15 (2H, m), 2,78 (1H, t, J = 10,8 Hz), 2,68 - 2,65 (1H, m), 2,00 (3H, s), 1,93 - 1,88 (1H, m), 1,86 - 1,81 (1H, m); ESI - MS m/z 630 (MH^+).

Ejemplo 19

45 4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxilato de terc-butilo (19a)

Se disolvió ácido 4-fluorofenilacético (900 mg) en cloruro de tionilo (5 ml) y la solución se sometió a reflujo en calentamiento durante 2 horas. El sistema de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a azeotropismo con tolueno para dar cloruro de 4-fluorofenilacetilo como producto bruto. Este cloruro ácido se disolvió en acetonitrilo (20 ml) y a la solución se añadió tiocianato potásico (851 mg), seguido de agitación a 70 $^{\circ}\text{C}$ durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Posteriormente se separó el producto con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico, seguido de concentración a presión reducida para dar de este modo tiocianato de 4-fluorofenilacetilo. Este tiocianato no se sometió a purificación adicional y se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Una solución (20 ml) del compuesto 1c (374 mg) en tetrahidrofurano se añadió a la solución de tiocianato y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido formado se filtró, para dar de este modo el compuesto 19a (452 mg, rendimiento: 79%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ :

50 12,47 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,65 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 11,2 Hz, 2,8 Hz), 7,49 (1H, s), 7,43 - 7,40 (1H, m), 7,31 - 7,25 (3H, m), 7,15 (2H, m), 6,42 (1H, dd, J = 5,2 Hz, 1,2 Hz), 4,03 (3H, s), 3,74 (2H, s), 1,64 (9H, s); ESI - MS m/z 580 (MH^+).

60 Clorhidrato de ácido 4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxílico (19a)

El compuesto 19a (385 mg) se disolvió en una solución de HCl-dioxano 4N (10 ml) y la solución se agitó a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas. El precipitado en la mezcla de reacción se filtró, para dar el compuesto 19b (245 mg, rendimiento: 66%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

12,52 (1H, s), 11,85 (1H, s), 8,94 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,68 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,66 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,39 (2H, dd, J = 8,4 Hz, 5,6 Hz), 7,19 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,04 (3H, s), 3,84 (2H, s); ESI - MS m/z 524 (MH⁺).

5

4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(2-oxazepan-3-il)quinolina-6-carboxamida (19)

De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 19b (53,0 mg), DL-α-amino-ε-caprolactam (14,3 mg), trietilamina (38,9 μl) y DMTMM-n-hidrato (30,9 mg), se obtuvo el compuesto del título 19 (16,9 mg, rendimiento: 29%).

10

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

12,47 (1H, s), 11,81 (1H, s), 9,20 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,90 (1H, s), 8,71 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,04 - 7,96 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,57 - 7,51 (2H, m), 7,39 - 7,36 (2H, m), 7,20 - 7,15 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,65 - 4,61 (1H, m), 4,10 (3H, s), 3,83 (2H, s), 3,48 - 3,44 (2H, m), 2,08 - 2,05 (1H, m), 1,94 - 1,90 (1H, m), 1,79 - 1,72 (2H, m), 1,44 - 1,40 (1H, m), 1,29 - 1,19 (1H, m)

15

Ejemplo 20

2-(3-fluoro)pirrolidin-1-il)-2-oxoetilcarbamato de (S)-terc-butilo (20e)

20

(S)-3-Fluoropirrolidina clorhidrato (535 mg), N-Boc glicina (746 mg), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida clorhidrato (1,41 g), 1-hidroxibenzotriazol (993 mg) y trietilamina (1,19 ml) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 ml) y la solución se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se añadió una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (20 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con HCl 0,1M (10 ml) y salmuera saturada (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico, seguido de concentración a presión reducida para dar de este modo el compuesto 20a (98,1 mg, rendimiento: 9,3%).

25

RMN de ¹H (CDCl₃) δ:

5,45 (1H, br), 5,40 - 5,19 (1H, m), 4,00 - 3,82 (3H, m), 3,72 - 3,49 (3H, m), 4,10 (3H, s), 3,83 (2H, s), 3,48 - 3,44 (2H, m), 2,41 - 2,24 (1H, m), 2,19 - 1,91 (1H, m); FAB - MS m/z 247 (MH⁺).

30

(S)-2-amino-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etanona clorhidrato (20b)

El compuesto 20a (98,1 mg) se disolvió en una solución de HCl-1,4-dioxano 4N y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, para dar el compuesto 20b (33,5 mg, rendimiento: 46%).

35

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

8,28 (3H, br), 5,48 - 5,22 (1H, m), 3,88 - 3,27 (6H, m), 2,29 - 1,89 (2H, m)

(S)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (20)

40

De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (35,3 mg), el compuesto 20b (14,3 mg), trietilamina (22,7 μl) y DMTMM-n-hidrato (21,6 mg), se obtuvo el compuesto del título 20 (15,1 mg, rendimiento: 37%).

45

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

12,50 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,83 (1H, t, J = 4,4 Hz), 8,81 (1H, s), 8,71 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,59 (1H, s), 7,57 - 7,51 (2H, m), 7,37 - 7,33 (5H, m), 7,31 - 7,25 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,49 - 5,27 (1H, m), 4,27 - 4,13 (2H, m), 4,08 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,86 - 3,63 (3H, m), 2,32 - 2,05 (3H, m); ESI - MS m/z 634 (MH⁺).

50

Ejemplo 21

4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(2-morfolino-2-oxoetil)quinolina-6-carboxamida (21)

De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (24,2 mg), 2-amino-1-morfolinoetanona clorhidrato (sintetizado de acuerdo con J. Med. Chem., 1988, 31(11), 2145-2152) (9,67 mg), trietilamina (18,7 μl) y DMTMM-n-hidrato (14,8 mg), se obtuvo el compuesto del título 21 (18,4 mg, rendimiento: 65%).

55

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

12,50 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,85 - 8,83 (1H, m), 8,82 (1H, s), 8,71 (1H, dd, J = 5,2 Hz), 8,03 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,60 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,55 - 7,50 (1H, m), 7,35 - 7,28 (5H, m), 6,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,24 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,08 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,59 (2H, d, J = 13,2 Hz), 3,53 - 3,48 (2H, m), 3,15 - 3,00 (2H, m); ESI - MS m/z 632 (MH⁺).

60

Ejemplo 22

N-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (22)

- 5 De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (37,0 mg), 2-amino-N,N-dimetilacetamida clorhidrato (11,4 mg), DMTMM-n-hidrato (22,7 mg) y trietilamina (23,8 µl), se obtuvo el compuesto del título 22 (6,8 mg, rendimiento: 17%).
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:
 10 12,51 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,87 - 8,84 (2H, m), 8,72 (1H, dd, J = 5,4 Hz, 0,6 Hz), 7,60 - 7,52 (3H, m), 7,38 - 7,33 (4H, m), 7,31 - 7,26 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,21 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,09 (3H, s), 3,83 (2H, s), 3,00 (3H, s), 2,89 (3H, m); ESI - MS m/z 590 (MH⁺).

Ejemplo 23

- 15 4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-N-(2-hidroxibutil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (23)

- De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 19b (25,0 mg), 1-amino-2-butanol 10,6 µl) y DMTMM-n-hidrato (14,8 mg), se obtuvo el compuesto del título 23 (14,2 mg, rendimiento: 53%).
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:
 20 12,47 (1H, s), 11,81 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,65 (1H, s), 8,39 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,55 - 7,49 (3H, m), 7,37 (2H, dd, J = 7,0 Hz, 6,0 Hz), 7,17 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,52 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,80 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,03 (3H, s), 3,86 (2H, s), 3,82 (2H, s), 1,51 - 1,45 (2H, m), 1,39 - 1,31 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,2 Hz); ESI - MS m/z 595 (MH⁺).

- 25 Ejemplo 24

4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (24)

- 30 De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (49,1 mg), 1-amino-2-metilpropan-2-ol (sintetizado de acuerdo con Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46(25), 4751-4753) (20,2 mg), y DMTMM-n-hidrato (30,1 mg), se obtuvo el compuesto del título 24 (36,1 mg, rendimiento: 69%).
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:
 35 12,50 (1H, s), 11,80 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,66 (1H, s), 8,34 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,57 - 7,52 (3H, m), 7,37 - 7,33 (4H, m), 7,30 - 7,27 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,63 (1H, s), 4,04 (3H, s), 3,83 (2H, s), 3,81 (1H, d, J = 2,4 Hz), 1,55 (1H, s), 1,14 (6H, s); ESI - MS m/z 577 (MH⁺).

Ejemplo 25

4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N-((1-hidroxiciclohexil)metil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (25)

- 40 De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (17,9 mg), 1-(aminometil)ciclohexanol clorhidrato (sintetizado de acuerdo con J. Org. Chem., 1989, 54(24), 5651-5654) (6,57 mg) y DMTMM-n-hidrato (11,0 mg), se obtuvo el compuesto del título 25 (8,2 mg, rendimiento: 40%).
 RMN de ¹H (CDCl₃) δ:
 45 12,51 (1H, s), 9,25 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,55 (1H, s), 8,23 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 2,4 Hz), 7,53 (1H, s), 7,46- 7,37 (4H, m), 7,33- 7,23 (3H, m), 6,44 (1H, dd, J = 5,2 Hz, 0,8 Hz), 4,12 (3H, s), 3,76 (2H, s), 3,58 (1H, d, J = 5,8 Hz), 1,65- 1,52 (10H, m), 1,37 (1H, br); ESI - MS m/z 617 (MH⁺).

Ejemplo 26

4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-((-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (26)

- 50 De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 1e (241 mg), 4-(aminoetil)tetrahydro-2H-piran-4-ol clorhidrato (sintetizado de acuerdo con el documento US 2005/0696358 A1) (89,4 mg), trietilamina (155 µl) y DMTMM-n-hidrato (147 mg), se obtuvo el compuesto del título 26 (236 mg, rendimiento: 86%).
 RMN de ¹H (CDCl₃) δ:
 55 12,51 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,45 (1H, s), 8,26 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 11,6 Hz, 2,4 Hz), 7,55 (1H, s), 7,47- 7,38 (4H, m), 7,33- 7,24 (3H, m), 6,52 (1H, dd, J = 5,2 Hz, 0,8 Hz), 4,13 (3H, s), 3,83- 3,78 (4H, m), 3,76 (2H, s), 3,61 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,30 (1H, br), 1,78 (2H, m), 1,64 (2H, d, J = 12,8 Hz); ESI - MS m/z 619 (MH⁺).

- 60

Ejemplo 27

4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(2-(metilsulfonil)etil)quinolina-6-carboxamida (27)

5 De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, el compuesto 1e (25 mg), 2-(metoxisulfonil)etanamina (6 mg), trietilamina (19 µl) y DMTMM-n-hidrato (20 mg), se disolvieron en etanol (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, para dar el compuesto del título 27 (20,6 mg, rendimiento: 73%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

10 12,50 (1H, s), 11,83 (1H, s), 8,77 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,70-8,69 (2H, m), 8,03 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 1,8 Hz), 7,57-7,50 (4H, m), 7,38-7,34 (4H, m), 7,31-7,26 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,03 (3H, s), 3,83 (2H, s), 3,76 (2H, d t, J = 6,2 Hz), 3,42 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,07 (3H, s), ; ESI-MS m/z 611 (MH⁺).

Ejemplo 28

15 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-o-tolilquinolina-6-carboxamida (28)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 1e (32 mg), o-toluidina (7,59 µl) y DMTMM-n-hidrato (19,6 mg), se obtuvo el compuesto del título 28 (19,8 mg, rendimiento: 56%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

20 12,51 (1H, s), 11,82 (1H, s), 9,96 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,72 (2H, d, J = 5,2 Hz), 7,64 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,58 - 7,52 (2H, m), 7,36 - 7,33 (4H, m), 7,30 - 7,21 (3H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,55 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,12 (3H, s), 3,83 (2H, s), 2,34 (3H, s); ESI - MS m/z 595 (MH⁺)

Ejemplo 29

25 (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N-(2-hidroxi-1-feniletetil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (29)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 1e (44 mg), (S)-2-amino-2-feniletanol (15,5 mg) y DMTMM-n-hidrato (19,1 mg), se obtuvo el compuesto del título 29 (47,0 mg, rendimiento: 86%).

30 RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

12,50 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,69 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,58 (1H, s), 8,02 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 1,6 Hz), 7,57 (1H, s), 7,57 - 7,49 (2H, m), 7,41 - 7,31 (7H, m), 7,29 - 7,22 (3H, m), 6,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,09 (1H, q, J = 7,6 Hz), 5,02 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,06 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,70 - 3,67 (2H, m); ESI - MS m/z 625 (MH⁺)

35 Ejemplo 30

4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N-(2-(2-hidroxi-2-(2-metil-2H-tetrazol)-5-il)etil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (30)

40 De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 1e (30,0 mg), 2-amino-1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etanol (12,7 mg) y DMTMM-n-hidrato (19,7 mg), se obtuvo el compuesto del título 30 (31,2 mg, rendimiento: 83%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

45 12,50 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,64 (1H, s), 8,58 - 8,53 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,57 - 7,52 (3H, m), 7,36 - 7,33 (4H, m), 7,30 - 7,26 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,07 (1H, d, J = 6,4 Hz), 4,34 (3H, s), 4,00 (3H, s), 3,83 - 3,82 (3H, m), 3,78 - 3,70 (2H, m); ESI - MS m/z 649 (MH⁺)

Ejemplo 31

50 (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N-(1-hidroxibutan-2-il)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (31)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 1e (81,7 mg), (S)-2-aminobutan-1-ol (22,8 µl) y DMTMM-n-hidrato (53,7 mg), se obtuvo el compuesto del título 31 (89,6 mg, rendimiento: 96%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

55 12,50 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 1,4 Hz), 7,58 - 7,48 (3H, m), 7,36 - 7,25 (4H, m), 7,31 - 7,25 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,75 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,01 (3H, s), 3,92 - 3,85 (1H, m), 3,82 (2H, s), 3,52 - 3,47 (1H, m), 3,45 - 3,38 (1H, m), 1,78 - 1,70 (1H, m), 1,50 - 1,40 (1H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,6 Hz); ESI - MS m/z 577 (MH⁺)

60 Ejemplo 32

4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N-(1-hidroxitetrahidrotiofen-3-il)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (32)

65 De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 1e (25,7 mg), 4-aminotetrahidrotiofen-3-ol clorhidrato (16,9 mg), DMTMM-n-hidrato (11,5 mg) y trietilamina (14,2 µl), se obtuvo el compuesto del título 32 (30,2 mg, rendimiento: 93%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

12,50 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,71 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 13,2 Hz, 2,4 Hz), 7,58 (1H, s), 7,57 - 7,50 (2H, m), 7,36 - 7,25 (5H, m), 6,54 (1H, dd, J = 5,2 Hz, 0,8 Hz), 4,37 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,06 (3H, s), 3,83 (2H, s), 3,10 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 4,4 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 9,6 Hz, 7,2 Hz), 2,80 - 2,62 (3H, m); ESI - MS m/z 625 (MH⁺)

Ejemplo 33

2-(4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxamido)acetato de terc-butilo (33a)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 1e (65,2 mg), éster de terc-butilo glicina clorhidrato (18,9 mg), DMTMM·n-hidrato (39,9 mg) y trietilamina (42,1 μl), se obtuvo el compuesto del título 33a (67,2 mg, rendimiento: 90%).

RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) δ:

12,51(1H, s), 9,28(1H, d, J = 4,8 Hz), 8,66(1H, d, J = 5,6 Hz), 8,59(1H, br), 8,51(1H, dd, J = 4,8 Hz), 7,95(1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 7,46 - 7,36(5H, m), 7,32 - 7,23(3H, m), 6,44(1H, d, J = 4,8 Hz, 1,2 Hz), 4,24(2H, d, J = 4,8 Hz), 4,16 (3H, s), 3,76 (2H, s), 1,53 (9H, s); ESI - MS m/z 619 (MH⁺)

Ácido 2-(4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxamido)acético clorhidrato (33b)

Similar a la síntesis del compuesto 1e, a partir del compuesto 33a (55,7 mg) se obtuvo el compuesto 33b (37,2 mg, rendimiento: 63%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

12,55 (1H, s), 11,86 (1H, s), 8,98 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,87 (1H, dd, J = 5,6 Hz), 8,76 (1H, s), 8,12 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 1,2 Hz), 7,74 (1H, s), 7,64 - 7,62 (2H, m), 7,36 - 7,34 (5H, m), 7,32 - 7,27 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 6,4 Hz), 4,09 (3H, s), 4,01 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,83 (2H, s); ESI - MS m/z 563 (MH⁺)

4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(2-metoxietilamino)-2-oxoetil)quinolina-6-carboxamida (33)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 33b (50 mg), 2-metoxietanamina (11 μl), DMTMM·n-hidrato (34,6 mg) y N-metilmorfolina (18,4 μl) se obtuvo el compuesto del título 33 (12,0 mg, rendimiento: 23%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

12,51(1H, s), 11,83(1H, s), 8,76(1H, s), 8,75(1H, t, J = 5,4 Hz), 8,71(1H, d, J = 5,4 Hz), 8,06 - 8,00(2H, m), 7,59(1H, s), 7,57 - 7,50(2H, m), 7,38 - 7,26(5H, m), 6,53(1H, d, J = 5,4 Hz), 4,07(3H, s), 3,97(2H, d, J = 5,4 Hz), 3,84(2H, s), 3,39 - 3,35 (2H, m), 3,30 - 3,27 (2H, m), 3,25 (3H, s); ESI - MS m/z 620 (MH⁺)

Ejemplo 34

(S)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N-(2-(2-hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (34)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 33b (50 mg), (S)-pirrolidin-2-ilmetanol (11 μl), DMTMM·n-hidrato (30 mg) y N-metilmorfolina (24 μl) se obtuvo el compuesto del título 34 (32 mg, rendimiento: 60%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

12,51 (1H, brs), 11,83 (1H, brs), 8,88 - 8,83 (2H, m), 8,72 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,04 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,63 - 7,51 (3H, m), 7,39 - 7,26 (5H, m), 6,54 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,74 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,39 - 4,22 (1H, m), 4,18 - 4,13 (1H, m), 4,10 (3H, s), 4,05 - 3,95 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,56 - 3,41 (3H, m), 2,02 - 1,76 (5H, m); ESI - MS m/z 646 (MH⁺)

Ejemplo 35

N-(2-(etil-(2-hidroxil-2-dimetilpropil)amino)-2-oxoetil)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (35)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 33b (35,0 mg), 1-(etilamino)-2-metilpropan-2-ol (17,1 mg) y DMTMM·n-hidrato (19,4 mg), se obtuvo el compuesto del título 35 (12,3 mg, rendimiento: 32%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

12,50 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,86 (1H, sbr), 8,84 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,71 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 2,0 Hz), 7,59 (1H, s), 7,57 - 7,52 (2H, m), 7,37 - 7,32 (4H, m), 7,21 - 7,25 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,32 - 4,27 (2H, m), 4,09, 4,07 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,50 - 3,20 (4H, m), 1,18 - 1,13 (5H, m), 1,09 - 1,01 (5H, m); ESI - MS m/z 662 (MH⁺)

Ejemplo 36

2-(4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxamido)propanoato de terc-butilo (36a)

5 De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 1e (100 mg), éster de terc-butilo alanina clorhidrato (47 mg), DMTMM-n-hidrato (71 mg) y trietilamina (42,1 µl), se obtuvo el compuesto del título 36a (109 mg, rendimiento: 87%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

10 12,57 (1H, s), 11,89 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,65 (1H, s), 8,61 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,10 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,60 - 7,30 (8H, m), 6,60 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,08 (3H, s), 3,90 (2H, s), 3,57 (2H, td, J = 6,5 Hz, J = 6,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 6,5 Hz), 1,47 (9H, s); ESI - MS m/z 633 (MH⁺)

Ácido 2-(4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxamido)propanoico clorhidrato (36b)

15 Similar a la síntesis del compuesto 1e, a partir del compuesto 36a (95 mg) se obtuvo el compuesto 36b (92 mg, rendimiento: 100%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

20 12,55 (1H, s), 11,86 (1H, s), 8,94 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,68 (1H, s), 8,65 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,11 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,69 - 7,58 (3H, m), 7,38 - 7,25 (5H, m), 6,87 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,05 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,54 (2H, td, J = 6,7 Hz, J = 6,7 Hz), 2,55 (2H, t, J = 6,7 Hz); ESI - MS m/z 577 (MH⁺)

N-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (36)

25 De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 36b (30 mg), dimetilamina clorhidrato (6,0 mg), DMTMM-n-hidrato (20 mg) y N-metilmorfolina (16 µl), se obtuvo el compuesto del título 36 (21,2 mg, rendimiento: 68%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

30 12,51 (1H, s), 11,83 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,70 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,66 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,58 - 7,25 (8H, m), 6,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,04 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,54 (2H, td, J = 6,4 Hz, J = 6,4 Hz), 2,97 (3H, s), 2,85 (3H, s), 2,61 (2H, t, J = 6,4 Hz); ESI - MS m/z 604 (MH⁺)

Ejemplo 37

4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(2-morfolinoetil)quinolina-6-carboxamida (37)

35 De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 19b (523 mg), N-morfolinoetanoamina (171 mg) y DMTMM-n-hidrato (360 mg), se obtuvo el compuesto del título 37 (462 mg, rendimiento: 73%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

40 12,47 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,70 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,70 (1H, s), 8,53 - 8,48 (1H, m), 8,02 (1H, d, J = 13,0 Hz), 7,59 - 7,48 (3H, m), 7,43 - 7,33 (2H, m), 7,24 - 7,13 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,07 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,63 - 3,59 (4H, m), 3,49 - 3,32 (6H, m), 2,50 - 2,40 (2H, m); ESI - MS m/z 636 (MH⁺)

Ejemplo 38

45 (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-N-(1-hidroxibutan-2-il)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (38)

De un modo similar a la síntesis del Ejemplo 1, a partir del compuesto 19b (50 mg), (S)-2-aminobutan-1-ol (12 µl) y DMTMM-n-hidrato (34 mg), se obtuvo el compuesto del título 38 (25 mg, rendimiento: 45%).

50 RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

55 12,48 (1H, sbr), 11,82 (1H, sbr), 8,69 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,57 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,03 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,58 - 7,50 (3H, m), 7,39 (2H, dd, J = 8,5 Hz, J = 5,6 Hz), 7,22 - 7,15 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,77 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,03 (3H, s), 3,93 - 3,86 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,55 - 3,48 (1H, m), 3,45 - 3,40 (1H, m), 1,72 - 1,63 (1H, m), 1,53 - 1,42 (1H, m), 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz); ESI - MS m/z 595 (MH⁺)

Ejemplo 39

4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxilato de metilo (39a)

60 A partir de 4-cloro-7-meroxiquinolina-6-carboxilato de metilo (sintetizado de acuerdo con el documento WO 2005/080377) (1,00 g), 2-fluoro-4-nitrofenol (936 mg) y N,N-diisopropiletilamina (1,35 mg) se obtuvo el compuesto 39a (1,38 g, rendimiento: 93%).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ:

65 8,74 (1H, s), 8,73 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,45 - 7,40 (3H, m), 6,49 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 1,4 Hz), 4,06 (3H, s), 3,98 (3H, s); ESI - MS m/z 373 (MH⁺).

4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxilato de metilo (39b)

Similar a la síntesis del compuesto 1b, a partir del compuesto 39a (275 mg), polvo de hierro (206 mg) y cloruro amónico (275 mg) se obtuvo el compuesto 39b (188 mg, rendimiento: 74%).

5 RMN de ^1H (400 Hz, CDCl_3) δ :

8.83 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7.48 (1H, s), 7.03 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 2,8 Hz), 6.50 (1H, ddd, J = 8,8 Hz, 2,6 Hz, 1,0 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 1,2 Hz), 4.04 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.84 (2H, sbr); ES I - MS m/z 343 (MH^+)

10 Ácido 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxílico (39c)

El compuesto 39b (1,0 g) se añadió a metanol (10 ml) y después se añadieron hidróxido sódico acuoso 4M (650 μl) y agua (400 μl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de finalizar la reacción, a la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico acuoso 6N, para ajustar de este modo el pH a 3, y el precipitado se filtró de modo que se proporcionó el compuesto 39c (862 mg, rendimiento: 90%).

15 RMN ^1H (400 Hz, DMSO-d_6) δ :

8,66 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,54 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,09 (1H, dd, J = 8,8 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 2,7 Hz), 6,48 - 6,43 (2H, m), 5,55 (1H, sbr), 3,96 (3H, s); ESI - MS m/z 329 (MH^+).

20 Ácido 4-(4-(3-(2-(2-fluorofenil)acetil)tioureido)-2-fluorofenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxílico (39d)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1d, a partir del compuesto 39c (1,79 g), se añadió tiocianato de 2-fluorofenilacetilo (1,97 g) y una mezcla de disolventes de N,N-dimetilacetamida (30 ml), tolueno (30 ml) y etanol (6 ml), se obtuvo el ácido carboxílico 39d como producto bruto (1,89 g, rendimiento: 89%). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 en la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-(2-fluoro-4-(3-(2-(2-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (39)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 39d (126 mg), DMTMM-n-hidrato (87 mg) y 1-amino-metilpropan-2-ol (37 mg), se obtuvo el compuesto del título 39 (89 mg, rendimiento: 62%).

30 RMN de ^1H (400 Hz, CDCl_3) δ :

12,43 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,59 (1H, m), 8,26 (1H, m), 7,97 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,4 Hz), 7,54 (1H, s), 7,44 - 7,15 (6H, m), 6,44 (1H, dd, J = 5,4 Hz, 1,2 Hz), 4,13 (3H, s), 3,79 (2H, s), 3,57 (2H, d, J = 5,8 Hz), 2,57 (1H, s), 1,33 (6H, s); ESI - MS m/z 595 (MH^+)

35 ESI - MS m/z 595 (MH^+)

Ejemplo 40

(S)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-(2-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-N-(1-hidroxibutan-2-il)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (40)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 39d (121 mg), DMTMM-n-hidrato (83 mg) y (S)-2-aminobutan-1-ol (28 mg), se obtuvo el compuesto del título 40 (84 mg, rendimiento: 61%).

45 RMN de ^1H (400 Hz, CDCl_3) δ :

12,44 (1H, s), 9,25 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,64 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 2,6 Hz), 7,54 (1H, s), 7,44 - 7,14 (6H, m), 6,45 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 1,2 Hz), 4,12 (3H, s), 3,86 (1H, m), 3,79 (2H, s), 3,75 (1H, m), 3,07 (1H, t, J = 5,5 Hz), 1,82 - 1,60 (2H, m), 1,07 (3H, t, J = 7,5 Hz); ESI - MS m/z 595 (MH^+).

Ejemplo 41

(S)-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-N-(1-hidroxibutan-2-il)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (41a)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 39c (300 mg), DMTMM-n-hidrato (329 mg) y (S)-2-aminobutan-1-ol (113 μl), se obtuvo el compuesto del título 41a (297 mg, rendimiento: 81%).

55 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ :

8,64 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,56 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (1H, s), 7,09 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 13,3 Hz, J = 2,3 Hz), 6,50 - 6,43 (2H, m), 5,52 (2H, s), 4,78 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,01 (3H, s), 3,95 - 3,85 (1H, m), 3,56 - 3,48 (1H, m), 3,46 - 3,38 (1H, m), 1,74 - 1,62 (1H, m), 1,54 - 1,41 (1H, m), 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz); ESI - MS m/z 400 (MH^+).

60 ESI - MS m/z 400 (MH^+).

(S)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-(3-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-N-(1-hidroxibutan-2-il)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (41)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1d, a partir del compuesto 41a (100 mg) y tiocianato de 3-fluorofenilacetilo (73 mg) se obtuvo el compuesto del título 41 (115 mg, rendimiento: 78%).

65 ESI - MS m/z 415 (MH^+).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

12,44 (1H, s), 11,83 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,57 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,03 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,59 - 7,49 (3H, m), 7,44 - 7,36 (1H, m), 7,23 - 7,09 (3H, m), 6,52 (1H, d, J = 5,3 Hz), 4,77 (1H, t, J = 5,5), 4,03 (3H, s), 3,93 - 3,84 (1H, m), 3,88 (2H, s), 3,54 - 3,48 (1H, m), 3,45 - 3,38 (1H, m), 1,72 - 1,62 (1H, m), 1,54 - 1,43 (1H, m), 0,93 (3H, t, 7,4 Hz); ESI - MS m/z 595 (MH⁺)

Ejemplo 42

4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (42a)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 39c (103 mg), DMTMM-n-hidrato (104 mg) y 1-amino-metilpropan-2-ol (42 mg), se obtuvo el compuesto del título 42a (66,3 mg, rendimiento: 53%).

RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) δ:

9,27 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,26 (1H, sbr), 7,52 (1H, s), 7,02 (1H, dd, J = 8,4 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,8 Hz), 6,50 (1H, ddd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz, 0,8 Hz), 6,42 (1H, dd, J = 5,4 Hz, 1,2 Hz), 4,12 (3H, s), 3,82 (1H, br), 3,57 (2H, d, J = 6,0 Hz), 2,70 (1H, sbr), 1,33 (6H, s); ESI - MS m/z 400 (MH⁺)

4-(4-(3-(2-(4-clorofenil)acetil)tioureido)-2-fluorofenoxi)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (42)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1d, a partir del compuesto 42a (55 mg) y tiosocianato de 4-clorofenilacetilo (43,7 mg) se obtuvo el compuesto del título 42 (41,3 mg, rendimiento: 49%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

12,45 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,71 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,67 (1H, s), 8,35 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,02 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,58 - 7,49 (3H, m), 7,43 - 7,32 (4H, m), 6,55 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,04 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,36 - 3,30 (2H, m), 1,98 (1H, br), 1,15 (6H, s); ESI - MS m/z 611,613 (MH⁺).

Ejemplo 43

(S)-4-(4-(3-(2-(4-clorofenil)acetil)tioureido)-2-fluorofenoxi)-N-(1-hidroxibutan-2-il)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (43)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1d, a partir del compuesto 41a (63,0 mg) y tiosocianato de 4-clorofenilacetilo (50,1 mg) se obtuvo el compuesto del título 43 (29,9 mg, rendimiento: 31%).

RMN de ¹H (400 Hz, CD₃OD) δ:

8,85 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 7,52 (1H, s), 7,50 - 7,30 (7H, m), 6,60 (1H, dd, J = 5,4 Hz, 1,0 Hz), 4,11 (3H, s), 4,08 - 4,02 (1H, mbr), 3,76 (2H, s), 3,67 (2H, dd, 4,6 Hz), 3,27 - 3,22 (1H, m), 1,80 - 1,73 (1H, m), 1,65 - 1,57 (1H, m), 1,18 (2H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,6 Hz); ESI - MS m/z 611, 613 (MH⁺)

Ejemplo 44

Ácido 4-(4-(3-(2-(2,6-difluorofenil)acetil)tioureido)-2-fluorofenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carboxílico (44a)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1d, a partir del compuesto 39c (98 mg), se añadió tiosocianato de 2,6-difluorofenilacetilo (128 mg) y una mezcla de disolventes de N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), tolueno (1,5 ml) y etanol (44a), se obtuvo el compuesto 44a como producto bruto (143 mg, rendimiento: 89%).

4-(4-(3-(2-(2,6-difluorofenil)acetil)tioureido)-2-fluorofenoxi)-7-metoxi-N-(2-morfolinoetil)quinolina-6-carboxamida (44)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 44a (143), DMTMM-n-hidrato (95 mg), 2-morfolinoetanamina (51 mg) y N,N-dimetilacetamida (1 ml) se obtuvo el compuesto del título 44 (103 mg, rendimiento: 60%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

12,35 (1H, sbr), 11,98 (1H, sbr), 8,70 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,70 (1H, s), 8,50 (1H, t, J = 5,4 Hz), 8,03 (1H, dbr, J = 13,5 Hz), 7,57 (1H, s), 7,61 - 7,39 (3H, m), 7,18 - 7,10 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 5,3 Hz), 4,07 (3H, s), 3,98 (2H, s), 3,62 - 3,58 (4H, m), 3,50 - 3,47 (2H, m), 3,47 - 3,20 (4H, m), 2,50 - 2,47 (2H, m); ESI - MS m/z 654 (MH⁺)

Ejemplo 45

4-(4-(3-(2-(2,6-difluorofenil)acetil)tioureido)-2-fluorofenoxi)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida (45)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 44a (101 mg), N,N-dimetilacetamida (600 µl), DMTMM-n-hidrato (68 mg) y 1-amino-metilpropan-2-ol (31 mg), se obtuvo el compuesto del título 45 (74 mg, rendimiento: 65%).

RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) δ:

12,38 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,69 (1H, sbr), 8,67 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,26 (1H, m), 7,97 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,7 Hz), 7,54 (1H, s), 7,43 - 7,32 (2H, m), 7,04 - 6,96 (3H, m), 6,44 (1H, dd, J = 5,2 Hz, 1,1 Hz), 4,13 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,57 (2H, d, J = 5,9 Hz), 2,58 (1H, s), 1,33 (6H, s); ESI - MS m/z 613 (MH⁺).

5 Ejemplo 46

4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida (46a)

10 El compuesto 39b (100 mg) se disolvió en N-metilpiperidin-2-ona (250 µl) y se añadió una solución al 40% de metilaminametanol (250 µl), seguido de agitación a 40 °C durante 16 horas. Después, a la mezcla de reacción se añadió agua y se filtró el precipitado para dar de este modo el compuesto 46a (63,7 mg, rendimiento: 64%).

RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) δ:

15 9,28 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,84 (1H, br), 7,50 (1H, s), 7,02 (1H, t, J = 8,6 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 6,50 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, 2,8 Hz, 0,8 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 5,2 Hz, 1,2 Hz), 4,11 (3H, s), 3,83, 3,80 (2H, br), 3,08 (3H, d, J = 5,0 Hz); ESI - MS m/z 342 (MH⁺).

4-(2-fluoro-4-(3-(2-(3-metoxifenil)acetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida (46)

20 De un modo similar a la síntesis del compuesto 1d, a partir del compuesto 46a (50,0 mg) y isotiocianato de 3-metoxifenilacetilo (45,5 mg) se obtuvo el compuesto del título 46 (40,1 mg, rendimiento: 50%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

25 12,49 (1H, s), 11,79 (1H, s), 8,70 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,59 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 7,58 - 7,49 (3H, m), 7,42 - 7,33 (2H, m), 7,22 - 7,17 (2H, m), 6,54 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,02 (3H, s), 3,79 (2H, s), 3,75 (3H, s), 2,83 (3H, d, J = 4,8 Hz); ESI - MS m/z 549 (MH⁺)

25 Ejemplo 47

4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-trifluorometilfenil)acetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida (47)

30 De un modo similar a la síntesis del compuesto 1d, a partir del compuesto 46a (50,0 mg) y isotiocianato de 4-trifluorometilfenilacetilo (53,9 mg) se obtuvo el compuesto del título 47 (41,2 mg, rendimiento: 48%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

35 12,42 (1H, s), 11,87 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,59 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,0 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 - 7,47 (5H, m), 6,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,02 (3H, s), 3,96 (2H, s), 2,83 (3H, d, J = 4,8 Hz) ESI - MS m/z 587 (MH⁺)

Ejemplo 48

4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-7-metoxiquinolona-6-carboxilato de metilo (48a)

40 De un modo similar a la síntesis del compuesto 1a, a partir de 4-cloro-7-metoxiquinolona-6-carboxilato de metilo (350 mg), 2-cloro-4-nitrofenol (240 mg), N,N-diisopropiletilamina (484 µl) y N-metilpirrolidin-1-ona (1,5 ml) se obtuvo el compuesto 48a (130 mg, rendimiento: 24%).

RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) δ:

45 8,73 (1H, s), 8,73 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 7,55 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,42 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,07 (3H, s), 3,98 (3H, s); ESI - MS m/z 389,391 (MH⁺)

4-(4-amino-2-clorofenoxi)-7-metoxiquinolona-6-carboxilato de metilo (48b)

50 De un modo similar a la síntesis del compuesto 1c, a partir del compuesto 48a (111 mg), una mezcla de agua-metanol-tetrahidrofurano (1:1:1) (5 ml), polvo de hierro 49,7 mg) y cloruro amónico (111 mg) se obtuvo el compuesto 48b como producto bruto (31,2 mg, rendimiento: 31%). ESI-MS m/z 359,361 (MH⁺)

4-(4-amino-2-clorofenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida (48c)

55 De un modo similar a la síntesis del compuesto 46a, a partir del compuesto 48b (29,0 mg), 40% de solución acuosa de metilamina (200 µl) y N-metilpirrolidin-2-ona (200 µl) se obtuvo el compuesto 48c (27,1 mg, rendimiento: 94%).

RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) δ:

60 9,30 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,84 (1H, br), 7,51 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,8 Hz), 6,32 (1H, dd, J = 5,4 Hz), 4,11 (3H, s), 3,78 (2H, br), 3,08 (3H, d, J = 6,0 Hz); ESI - MS m/z 358, 360 (MH⁺)

4-(2-cloro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida (48)

65 De un modo similar a la síntesis del compuesto 1d, a partir del compuesto 48c (24,0 mg) y isotiocianato de fenilacetilo (17,8 mg) se obtuvo el compuesto del título 48 (28,1 mg, rendimiento: 79%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

12,49 (1H, s), 11,85 (1H, s), 8,94 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,69 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, s), 7,35 - 7,13 (5H, m), 6,69 (1H, d, J = 5,8 Hz), 4,07 (3H, s), 3,83 (2H, s), 2,84 (3H, d, J = 4,4 Hz); ESI - MS m/z 535,537 (MH⁺)

5

Ejemplo 49

4-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)-7-metoxiquinolona-6-carboxilato de metilo (49a)

10 De un modo similar a la síntesis del compuesto 1a, a partir de 4-cloro-7-metoxiquinolona-6-carboxilato de metilo (300 mg), 3-fluoro-4-nitrofenol (225 mg), N,N-diisopropiletilamina (415 µl) y N-metilpirrolidin-1-ona (1,5 ml) se obtuvo el compuesto 49a (112 mg, rendimiento: 25%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

15 8,82 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,45 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,7 Hz), 7,59 (1H, s), 7,32 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,7 Hz), 6,83 - 6,74 (1H, m), 3,98 (3H, s), 3,84 (3H, s); ESI - MS m/z 373 (MH⁺).

4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-7-metoxiquinolona-6-carboxilato de metilo (49b)

20 Similar a la síntesis del compuesto 1b, a partir del compuesto 49a (102 mg), polvo de hierro (76,5 mg) y cloruro amónico (100 mg) se obtuvo el compuesto 49b (59,7 mg, rendimiento: 64%).

RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) δ:

8,79 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,49 (1H, s), 6,91 - 6,80 (3H, m), 6,44 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,05 (3H, s), 3,97 (3H, s), 3,78, 3,75 (2H, br); ESI - MS m/z 343 (MH⁺)

25 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolona-6-carboxamida (49c)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 46a, a partir del compuesto 49b (50,5 mg), 40% de solución acuosa de metilamina (500 µl) y N-metilpirrolidin-2-ona (500 µl) se obtuvo el compuesto 49c (31,2 mg, rendimiento: 62%).

RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) δ:

30 9,24 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,86 (1H, sbr), 7,50 (1H, s), 6,90 - 6,79 (3H, m), 6,46 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,11 (3H, s), 3,76, 3,74 (2H, br), 3,08 (3H, d, J = 5,0 Hz); ESI - MS m/z 342 (MH⁺)

4-(3-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolona-6-carboxamida (49)

35 De un modo similar a la síntesis del compuesto 1d, a partir del compuesto 49c (25,0 mg) y tiocianato de fenilacetilo (19,5 mg) se obtuvo el compuesto del título 49 (13,5 mg, rendimiento: 36%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

40 12,51 (1H, s), 11,89 (1H, s), 8,71 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 8,8 Hz), 7,53 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 2,8 Hz), 7,37 - 7,25 (5H, m), 7,19 - 7,15 (1H, m), 6,62 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,01 (3H, s), 3,83 (2H, s), 2,82 (3H, d, J = 4,8 Hz); ESI - MS m/z 519 (MH⁺)

Ejemplo 50

4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N,N-dimetilquinolona-6-carboxamida (50)

45 De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 1e (285 mg), solución acuosa de dimetilamina al 50% (147 µl) y DMTMM-n-hidrato (174 mg), se obtuvo el compuesto del título 50 (256 mg, rendimiento: 91%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

50 12,49 (1H, s), 11,81 (1H, s), 8,66 (1H, dd, J = 5,4 Hz, 1,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,56 - 7,47 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,38 - 7,32 (4H, m), 7,31 - 7,25 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 5,1 Hz), 3,97 (3H, d, J = 0,8 Hz), 3,83 (2H, s), 3,01 (3H, d, J = 1,0 Hz), 2,79 (3H, d, J = 1,2 Hz); ESI - MS m/z 533 (MH⁺)

Ejemplo 51

55 N-(3-Fluoro-4-(7-metoxi-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-carbonil)quinolin-4-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (51)

De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 1e (27,6 mg), 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (13,8 mg) y DMTMM-n-hidrato (18,1 mg), se obtuvo el compuesto del título 51 (14,1 mg, rendimiento: 39%).

60 RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

12,50 (1H, s), 11,83 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,08 (1H, d, J = 14,1), 8,02 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,58 - 7,45 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,40 - 7,33 (4H, m), 7,33 - 7,26 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J = 4,6 Hz), 4,40 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,98 (3H, d, J = 9,3 Hz), 3,84 (2H, s), 3,10 - 2,90 (2H, m), 2,75 - 2,60 (4H, m), 2,05 - 1,92 (1H, m), 1,85 - 1,67 (6H, m), 1,55 - 1,20 (3H, m); ESI - MS m/z 656 (MH⁺)

65

Ejemplo 52

N-(3-Fluoro-4-(6-hidroxipirrolidin-1-carbonil)-7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenilcarbamotioil-2-fenilacetamida (52)

5 De un modo similar a la síntesis del compuesto 1, a partir del compuesto 1e (20,0 mg), pirrolidin-3-ol (9,3 mg) y DMTMM-n-hidrato (11,8 mg), se obtuvo el compuesto del título 52 (15,0 mg, rendimiento: 71%).

RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ:

10 12,51 (1H, s), 11,85 (1H, s), 8,93 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,31 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,71 (1H, s), 7,61 - 7,47 (2H, m), 7,40 - 7,18 (5H, m), 6,87 (1H, d, J = 6,1 Hz), 4,33 (1H, br), 4,2 3 (1H, br), 4,03 (3H, s), 3,83 (2H, s), 2,00 - 1,80 (4H, m), 1,77 - 1,72 (2H, m); ESI - MS m/z 575 (MH⁺)

Ejemplo comparativo 1

4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-6,7-dimetoxi-quinolina-6-carboxamida (ejemplo comparativo 1)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con la descripción del documento WO 2006/104161.

Ejemplo de ensayo 1

20 Ensayo de determinación de la actividad inhibidora de c-Met (in vitro)

La actividad inhibidora de los compuestos contra la c-Met quinasa se determinó mediante los procedimientos siguientes.

25 Procedimiento A) Ensayo de inhibición de c-Met usando AlphaScreen™

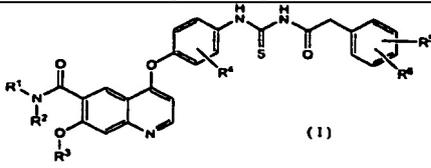
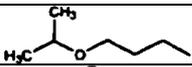
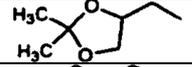
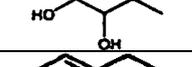
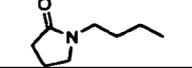
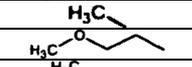
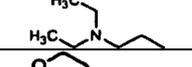
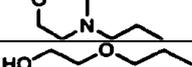
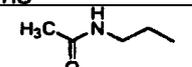
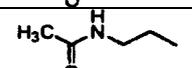
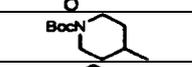
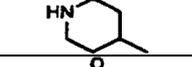
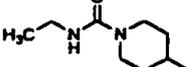
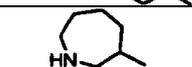
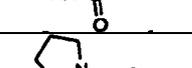
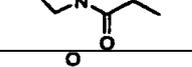
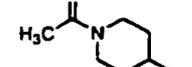
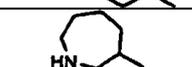
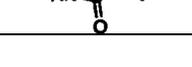
Un péptido biotinilado que incluye un sitio fosforilado de Pyk2 (Tyr402), que se ha notificado como biosustrato en Clin. Cancer Res. vol. 8, (2), pp. 620-7 (2002), se usó como sustrato. En presencia del compuesto de la presente invención, se añadió el sustrato, c-Met (08-051, Carna bio Co., Ltd) y ATP (concentración final: 20 μM) a un tampón de reacción (60 mM HEPES (pH: 7,5), MgCl₂ 5 mM, MnCl₂ 5 mM, Na₃VO₄ 3 μM y DTT 1,25 mM). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se añadió EDTA hasta una concentración final de 50 mM, para terminar la reacción de este modo. A la mezcla de reacción se añadió un líquido de detección, que se había preparado mediante el protocolo del kit de ensayo con fosdotirosina (P-Tyr-100) AlphaScreen™ (anticuerpo que reconoce la fosfotirosina unido, 6760620C, Perkin Elmer). La reacción se realizó durante una hora a temperatura ambiente. Después, se midió la intensidad de la fluorescencia de la mezcla de reacción usando un contador de múltiples marcadores (EnVision™, Perkin Elmer). La concentración del compuesto que realiza la inhibición al 50% de la formación del producto fosforilado se definió como la CI₅₀ (μM), y los resultados se muestran en las Tablas siguientes.

40 Procedimiento B) Ensayo de inhibición de c-Met usando DeskTop Profiler

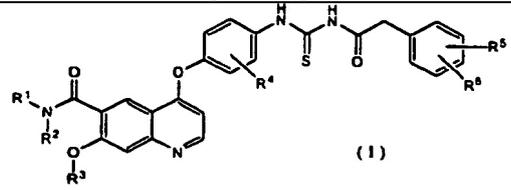
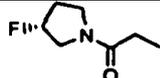
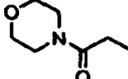
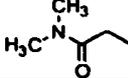
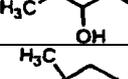
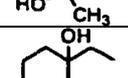
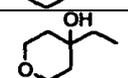
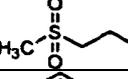
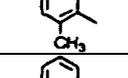
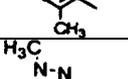
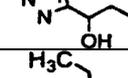
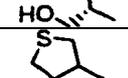
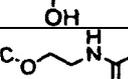
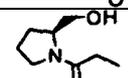
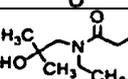
45 Un cóctel del inhibidor de la enzima de desfosforilación PhosSTOP, #4906837, producto de Roche) y un inhibidor de la proteasa (Complete, Mini, EDTA-free, #1836170; producto de Roche) se añadió a un tampón de reacción (HEPES 100 mM, pH: 7,5), MgCl₂ 10 mM, 0,003% de Brij-35, 0,04% de Tween y DTT 1 mM). En presencia del compuesto de la presente invención, se añadieron c-Met recombinante (producto purificado de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), el sustrato peptídico de c-Met marcado con fluorescencia (FL-péptido 2, #760346, Caliper Life Sciences) (concentración final: 1,5 μM), y ATP (concentración final: 43 μM) y la mezcla se dejó reaccionar a 28° C durante 90 minutos. A la mezcla de reacción se añadió EDTA hasta una concentración final de 10 mM, para terminar la reacción de este modo. Mediante e uso de DeskTop Profiler (#119900, Caliper Life Sciences), se determinó cada intensidad de la fluorescencia del sustrato y la del producto fosforilado, de modo que se determinó la cantidad del producto fosforilado formado. La concentración del compuesto que realiza la inhibición al 50% de la formación del producto fosforilado se definió como la CI₅₀ (μM), y los resultados se muestran en las Tablas siguientes.

55

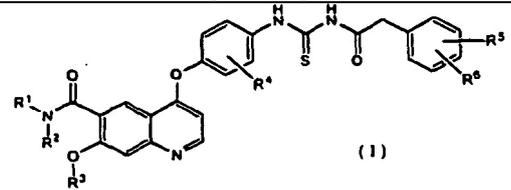
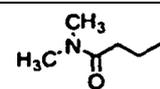
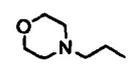
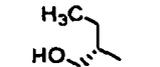
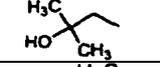
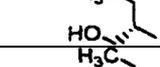
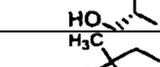
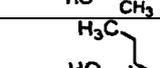
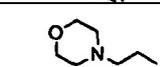
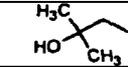
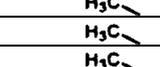
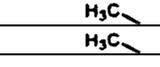
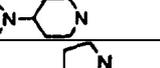
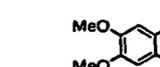
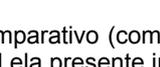
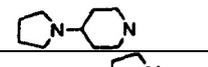
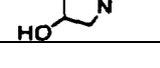
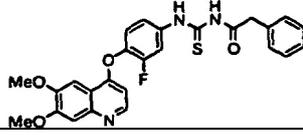
[Tabla 1]

 (I)									
Ej.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Cl ₅₀ de c-Met (μM)	Método de Cl ₅₀	
1	H		CH ₃	2-F	H	H	0,210	A	
2	H		CH ₃	2-F	H	H	0,167	A	
3	H		CH ₃	2-F	H	H	0,062	A	
4	H		CH ₃	2-F	H	H	0,140	A	
5	H		CH ₃	2-F	H	H	0,116	A	
6	H		CH ₃	2-F	H	H	0,104	A	
7	H		CH ₃	2-F	H	H	0,050	A	
8	H		CH ₃	2-F	H	H	0,106	A	
9	H		CH ₃	2-F	H	H	0,102	A	
10	H		CH ₃	2-F	H	H	0,068	A	
11	H		CH ₃	2-F	H	H	0,145	A	
12	H		CH ₃	2-F	H	H	0,052	A	
13	H		CH ₃	2-F	H	H	N. D.	A	
14	H		CH ₃	2-F	H	H	0,157	A	
15	H		CH ₃	2-F	H	H	0,138	A	
16	H		CH ₃	2-F	H	H	0,177	A	
17	H		CH ₃	2-F	H	H	0,030	A	
18	H		CH ₃	2-F	H	H	0,300	A	
19	H		CH ₃	2-F	H	4-F	0,338	A	

[Tabla 2]

 (I)									
20	H		CH3	2-F	H	H	0,107	A	
21	H		CH3	2-F	H	H	0,118	A	
22	H		CH3	2-F	H	H	0,250	A	
23	H		CH3	2-F	H	4-F	0,250	A	
24	H		CH3	2-F	H	H	0,033	A	
25	H		CH3	2-F	H	H	0,072	A	
26	H		CH3	2-F	H	H	0,125	A	
27	H		CH3	2-F	H	H	0,059	A	
28	H		CH3	2-F	H	H	0,094	A	
29	H		CH3	2-F	H	H	0,234	A	
30	H		CH3	2-F	H	H	0,040	A	
31	H		CH3	2-F	H	H	0,026	8	
32	H		CH3	2-F	H	H	0,056	8	
33	H		CH3	2-F	H	H	0,012	B	
34	H		CH3	2-F	H	H	0,022	B	
35	H		CH3	2-F	H	H	0,031	B	

[Tabla 3]

 (I)								
36	H		CH3	2-F	H	H	0,052	B
37	H		CH3	2-F	H	4-F	0,035	B
38	H		CH3	2-F	H	4-F	0,032	B
39	H		CH3	2-F	H	2-F	0,029	B
40	H		CH3	2-F	H	2-F	0,027	B
41	H		CH3	2-F	H	3-F	0,034	B
42	H		CH3	2-F	H	4-Cl	0,045	B
43	H		CH3	2-F	H	4-Cl	0,050	B
44	H		CH3	2-F	2-F	6-F	0,101	B
45	H		CH3	2-F	2-F	6-F	0,056	B
46	H		CH3	2-F	H	3-MeO	0,085	B
47	H		CH3	2-F	H	4-CF3	0,203	B
48	H		CH3	2-Cl	H	H	0,034	B
49	H		CH3	3-F	H	H	0,062	B
50	H ₃ C		CH3	2-F	H	H	0,139	B
51			CH3	2-F	H	H	0,134	A
52			CH3	2-F	H	H	0,142	A
Ej. Comp. 1							0,207	A

También se analizó un compuesto comparativo (compuesto comparativo 1). El compuesto comparativo 1 tiene una estructura similar a la del compuesto de la presente invención (divulgado en los Ejemplos del documento patente 6) y se sabe que tiene utilidad como fármaco (comunicado en *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18 (2008), 2793-2798). El ensayo reveló que el compuesto de la presente invención exhibe una actividad inhibitoria de c-Met, que es igual o mayor a la del compuesto comparativo 1.

Ejemplo de ensayo 2

Ensayo de inhibición de la proliferación celular contra células NUGC4 (células de cáncer gástrico humano en las que se sobreexpresa c-Met y está altamente activada), *in vitro*

Una suspensión de células NUGC4 (en un medio RPMI 1640 que contiene FBS al 10%) (producto de Wako Pure Chemical Industries Ltd.) o un medio DMEM contiene FBS (producto de Nacalai Tesque, Inc.) se inoculó en cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos (de fondo plano) en una cantidad de 2×10^3 (células (0,1 ml) y la placa se incubó en un incubador en atmósfera de gas CO₂ al 5% a 37 °C durante un día. Cada uno de los compuestos de la presente invención y el compuesto comparativo 1 se disolvió en dimetilsulfóxido hasta una concentración de 30 mM.

La solución se diluyó con medio RPMI 1640 o DMEM que contiene 10% de FBS, hasta una concentración final del compuesto de ensayo de 60, 20, 6, 2, 0,6 o 0,2 μM . La solución del compuesto de ensayo preparada de este modo se añadió a cada pocillo de la placa de cultivo celular NUGC4 a 0,1 ml/pocillo y la placa se incubó en un incubador en atmósfera de gas CO_2 al 5% a 37 °C durante 3 días. Después de cultivar, a cada pocillo se añadió 25 % de una solución de glutaraldehído acuoso (producto de Nacalai Tesque, Inc.) y la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos, de modo que se fijan las células. Después, la placa se lavó con agua corriente y se secó. Después, a cada pocillo se añadió una solución acuosa de metanol al 20%/cristal violeta al 0,05% (producto de Wako Pure Chemical Industries Ltd.) y la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos, de modo que las células se tiñeron. Después, la placa se lavó con agua corriente y se secó. A cada pocillo se añadió NaH_2PO_4 0,05 M /etanol (1/1 = v/v) (100 μl) para extraer de este modo el cristal violeta. La absorbancia del cristal violeta extraído se midió a 540 nm usando un lector de microplacas y la absorbancia se usó como índice para el recuento de las células vivas. El porcentaje de inhibición se calculó mediante la ecuación siguiente y se calculó la concentración de inhibición del 50% del compuesto de ensayo (CI_{50} (μM)).

15 **Porcentaje de inhibición (%) (C – T) / C x 100**

T: Absorbancia del pocillo al que se añadió un compuesto de ensayo

C: Absorbancia del pocillo al que no se añadió compuesto de ensayo

20

[Tabla 4]

Línea celular	NUGC4	HCT -116		HAOSMC		HMEC	
Tipo	Cáncer	Cáncer		Normal		Normal	
Estayo de c-Met	(+)	(-)		(-)		(-)	
	CI_{50} (μM)	CI_{50} (μM)	proporción	CI_{50} (μM)	proporción	CI_{50} (μM)	proporción
compuesto 5	0,03	29	857	> 30	> 879	23	681
compuesto 15	0,02	> 30	> 1584	> 30	> 1584	> 30	> 1584
compuesto 19	0,01	> 30	> 3000	> 30	> 3000	18	3000
compuesto 21	0,01	> 30	> 3000	> 30	> 3000	5	3000
compuesto 22	0,01	> 30	> 3000	> 30	> 3000	> 30	> 3000
compuesto 24	0,02	23	1181	> 30	> 1552	16	1552
compuesto 27	0,02	11	714	> 30	> 1893	14	1894
compuesto 34	0,02	> 30	> 2000	-	-	-	-
compuesto 37	0,01	> 30	> 3000	-	-	-	-
compuesto 38	0,04	> 30	> 719	-	-	-	-
Compuesto comparativo 1	0,20	17	82	24	120	15	74

25 Como es evidente en la Tabla 4, el compuesto de la presente invención exhibió actividad de inhibición de la proliferación celular superior a la del compuesto comparativo 1, contra NUGC4 (cepa de células de cáncer gástrico humano en la que c-Met está sobreexpresada y altamente activada). Por tanto, se ha confirmado que el compuesto de la presente invención exhibe una excelente actividad antitumoral.

30 Se realizó el mismo ensayo de inhibición de la proliferación celular *in vitro* contra células tumorales que expresan niveles bajos de c-Met (HCT-116), células normales (HAOSMC (célula de músculo liso aórtico humano) y células normales (célula endotelial microvascular de piel humana)). El compuesto comparativo 1 exhibió una CI_{50} de 15 a 24 μM frente a estas cepas celulares, mientras que la mayoría de los compuestos de la presente invención exhibió una CI_{50} de ≥ 30 μM . Por tanto, se ha confirmado que los compuestos de la presente invención exhiben una actividad inhibidora de la proliferación celular que es igual o menor que la del compuesto comparativo 1, contra cepas de células que expresan bajos niveles de c-Met. En otras palabras, en comparación con el compuesto comparativo 1, la diferencia (proporción) entre la CI_{50} del compuesto de la presente invención contra células que expresan bajos niveles de c-Met o células normales y la de las células cancerosas que sobreexpresan c-Met es considerablemente grande. En base a este hallazgo, se ha confirmado que el compuesto de la presente invención exhibe actividad inhibidora de la proliferación celular con una especificidad celular elevada.

40

Ejemplo de ensayo 3

Estudio de determinación de dosis para la evaluación del efecto antitumoral (in vivo)

5 Con el fin de determinar la dosis para la evaluación del efecto antitumoral, cada uno de los compuestos de la presente invención y el compuesto comparativo 1 se administró por vía peroral a ratones atímicos (n= 3 a 5/grupo) durante 14 días continuos (una vez al día). La dosis máxima tolerada se calculó en base al cambio en el peso corporal de los ratones.

10 Durante el periodo de administración se calculó el porcentaje del cambio de peso corporal de los ratones (CPM%). Cuando se observó una reducción $\geq 10\%$ del CPM en un grupo de administración del compuesto, la dosis en ese caso se determinó como una dosis de expresión fármaco-toxicidad. Por tanto, la mitad del valor de la dosis de expresión de toxicidad se decidió con una dosis máxima tolerada.

15 El CPM de los ratones se calculó mediante la ecuación siguiente y el cambio en el CPC medio de cada grupo durante el periodo de administración se muestra en la Fig. 1.

$$\text{CPC (\%)} = \frac{[(\text{peso corporal del ratón el día de la medición del peso}) - (\text{peso corporal del ratón en el grupo})] - (\text{peso corporal del ratón en el grupo})}{(\text{peso corporal del ratón en el grupo})} \times 100$$

20 Como es evidente en la Fig. 1, no se observó disminución del peso corporal en el grupo de administración del compuesto comparativo 1 (100 mg/kg) durante el periodo de readministración pero sí se observó una disminución $>10\%$ del CP en el grupo de administración del compuesto comparativo 1 (200 mg/kg). Por tanto, la dosis de expresión de toxicidad del compuesto comparativo 1 se determinó en 200 mg/kg y la dosis máxima tolerada se determinó en 100 mg/kg. En el ejemplo de ensayo 4 (evaluación del efecto antitumoral), la dosis del compuesto comparativo 1 se fijó en 100 mg/kg.

25 Entre tanto, no se observó pérdida de peso corporal en el grupo al que se le administró el compuesto de la presente invención (200 mg/kg). Además, como se muestra en la Fig. 1, no se observó pérdida de peso corporal en el grupo de administración (400 mg/kg). Por tanto, la dosis del compuesto de la presente invención se fijó en 400 mg/kg en el ejemplo de ensayo 4 (evaluación del efecto antitumoral).

Ejemplo de ensayo 4

Evaluación del efecto antitumoral contra modelos de xenoinjerto subcutáneo usando la cepa de cáncer gástrico humano (NUGC4) (in vivo)

35 Células de cáncer gástrico humano (NUGC4) (obtenidas de la ATCC) se transplantaron por vía subcutánea a ratones atímicos. Cuando el volumen del tumor del tumor formado en los ratones atímicos alcanzó aproximadamente de 100 a 300 mm³, se asignó a los ratones a los grupos (5 o 6 /grupo) mediante asignación aleatorizada estratificada de un modo tal que los volúmenes tumorales medios de cada grupo eran equivalentes (día 1). Cada uno de los compuestos de la presente invención y el compuesto comparativo 1 se administró peroralmente una vez al día durante 10 días seguidos.

40 En base a los resultados del ejemplo de ensayo 3, la dosis del compuesto comparativo 1 se ajustó a 100 mg/kg/día, que es la dosis máxima tolerada durante el periodo de administración de 14 días del ejemplo de ensayo 4 (es decir, una dosis máxima que da lugar a una disminución $<10\%$ del peso corporal durante el periodo de administración). La dosis del compuesto de la presente invención se ajustó a 400 mg/kg/día.

45 Con el fin de comparar los cambios dependientes del tiempo en el perfil de proliferación tumoral entre los compuestos de ensayo administrados, el volumen tumoral relativo (VTR) en comparación con un volumen tumoral en el momento de la asignación se calculó mediante la ecuación siguiente: Los cambios en el VTR de cada grupo se muestran en la figura 2.

$$\text{VTR} = \frac{(\text{volumen tumoral el día de la medición de volumen tumoral})}{(\text{volumen tumoral en el momento de la asignación})}$$

55 En el caso en el que el VRT de un grupo al que se le administra el compuesto de la invención en día de la evaluación final era menor que el del grupo de administración del compuesto comparativo 1 y exhibía una significación estadística (prueba t de Student), se descubrió el compuesto de la presente invención será significativamente más eficaz que el compuesto comparativo 1. En la Fig. 2, una significación estadística se marca con un *.

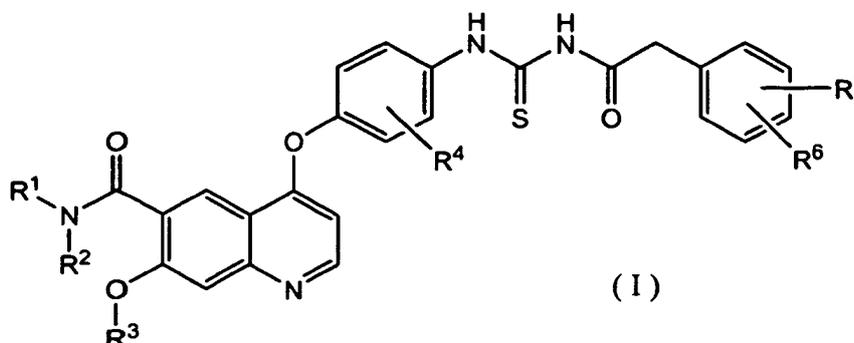
60 Como es evidente en la Fig. 2, el compuesto de la presente invención induce una potente reducción tumoral en una semana desde el inicio de la administración, exhibiendo un efecto antitumoral más significativo que el del compuesto comparativo 1.

65

5 Como se ha descrito anteriormente en el presente documento, el compuesto de la presente invención exhibió un efecto inhibitor de c-Met que es igual o superior al del compuesto comparativo 1 (Ejemplo de ensayo 1) y exhibió una especificidad excelente en el efecto inhibitor de la proliferación (Ejemplo de ensayo 2), lo que indica que la toxicidad en las células no objetivo que incluyen las células normales es poca. En el ensayo de determinación de dosis que usa ratones atímicos, el compuesto de la presente invención no exhibió disminución del peso corporal, incluso cuando se administró a una dosis de 400 mg/kg, que es mayor que la dosis de expresión de toxicidad (200 mg/kg) del compuesto comparativo 1, lo que indica que el compuesto de la invención tenía una toxicidad baja (ejemplo de ensayo 3). Además, el compuesto de la presente invención se administró a una dosis alta (400 mg/kg), que es considerablemente mayor que la dosis máxima tolerada (100 mg/kg) del compuesto comparativo 1. Por tanto,
10 el compuesto de la invención exhibía una excelente regresión del tumor (efecto antitumoral) (ejemplo de ensayo 4).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto aciltiurea representado por la fórmula (I):



5

en la que:

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃;

10 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido, o R¹ y R², junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático de seis miembros sustituidos opcionalmente con un grupo halo;

15 en la que el sustituyente de los grupos o estructuras opcionalmente sustituidos se selecciona del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alcanoilo C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁₋₆, un grupo alcanoilamino C₁₋₆, un grupo alquilaminocarbonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico saturado o insaturado, un grupo carbonilo heterocíclico saturado o insaturado, y un grupo oxo;

20 R³ representa un grupo alquilo C₁₋₆;

R⁴ representa un átomo de halógeno; y

R⁵ y R⁶, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener un átomo de halógeno como sustituyente, o un grupo alcoxi C₁₋₃,

25 o una sal del mismo.

2. El compuesto daciltiurea de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que

30 R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido, o R¹ y R² pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido; R³ es un grupo alquilo C₁₋₃; y cada uno de R⁵ y R⁶, que son iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ que puede tener un átomo de halógeno como sustituyente o un grupo alcoxi C₁₋₃.

35 3. El compuesto daciltiurea de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que

R¹ es un átomo de halógeno o un grupo metilo;

40 R² es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno o átomos de azufre, o R¹ y R² forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido o un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido; R³ es un grupo metilo; R⁴ es un átomo de flúor o un átomo de cloro; R⁵ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi.

4. El compuesto de aciltiurea de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que R¹ es un átomo de

45 hidrógeno; R² es un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener un sustituyente, siendo dicho sustituyente un grupo hidroxilo; un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alquilamino C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alcanoilamino C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico-carbonilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, un grupo alquilaminocarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido; R³ es un grupo metilo; R⁴ es un átomo de flúor o un átomo de cloro; R⁵ es un átomo de hidrógeno; y R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro.

50

5. El compuesto de aciltiourea de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que R² es un grupo alquilo C₁₋₄ que puede tener un sustituyente, siendo dicho sustituyente un grupo hidroxilo; un grupo ciclohexilo, un grupo alcoxi C₁₋₃; un grupo alquilamino C₁₋₆, un grupo acetilamino, un grupo metilsulfonilo, un grupo fenilo, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno y/o de oxígeno, un grupo alquilaminocarbonilo C₁₋₆, o un grupo heterocíclico-carbonilo de 5 a 7 miembros que tienen de 1 a 2 átomos de nitrógeno y/o de oxígeno, en el que dicho alcoxi C₁₋₃ puede tener además un grupo hidroxilo como sustituyente; dicho alquilaminocarbonilo C₁₋₆ puede tener además como sustituyente un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁₋₆; dicho grupo heterocíclico puede además tener como sustituyente un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo oxo; y dicho grupo heterocíclico-carbonilo puede además tener un grupo alquilo C₁ como sustituyente, teniendo dicho grupo alquilo C₁ opcionalmente un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo.

6. El compuesto de aciltiourea de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que R² es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo sec-butilo, en el que el sustituyente de uno cualquiera de dichos grupos alquilo es un grupo hidroxilo, un grupo ciclohexilo, un grupo metoxi, un grupo epoxi, un grupo isopropiloxi, un grupo dietilamino, un grupo acetilamino, un grupo metilsulfonilo, un grupo fenilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo morfolino, un grupo dioxolanilo, un grupo tetrahidropirranilo, un grupo piridilo, un grupo triazolilo, un grupo etilaminocarbonilo o un grupo morflinocarbonilo; dicho grupo alcoxi puede tener además un grupo hidroxilo como sustituyente; dicho grupo heterocíclico puede además tener como un sustituyente un grupo metilo o un grupo oxo; dicho grupo alquilamino puede tener además como un sustituyente un grupo hidroxilo o un grupo metoxi; y dicho grupo heterocíclico-carbonilo puede tener además como un sustituyente un átomo de flúor o un grupo metilo que opcionalmente tiene un grupo hidroxilo.

7. El compuesto de aciltiourea de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida
- 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(metoxietil)quinolina-6-carboxamida;
- 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(2-morfolinoetil)quinolina-6-carboxamida;
- 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(2-morfolino-2-oxoetil)quinolina-6-carboxamida;
- 4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-N-(2-hidroxibutil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida;
- 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N-(1-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida;
- (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N-(1-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida;
- 4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-(2-morfolinoetil)quinolina-6-carboxamida;
- (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-N-(1-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida;
- (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(2-(2-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)-N-(1-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida; y
- (S)-4-(4-(3-(2-(4-clorofenil)acetil)tioureido)-2-fluorofenoxi)-N-(1-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiquinolina-6-carboxamida.

8. Un agente farmacéutico que contiene como principio activo el compuesto de aciltiourea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal del mismo.

9. Un agente antitumoral que contiene como principio activo el compuesto de aciltiourea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de aciltiourea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Uso del compuesto de aciltiourea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal del mismo, para la producción de un agente antitumoral

Fig. 1

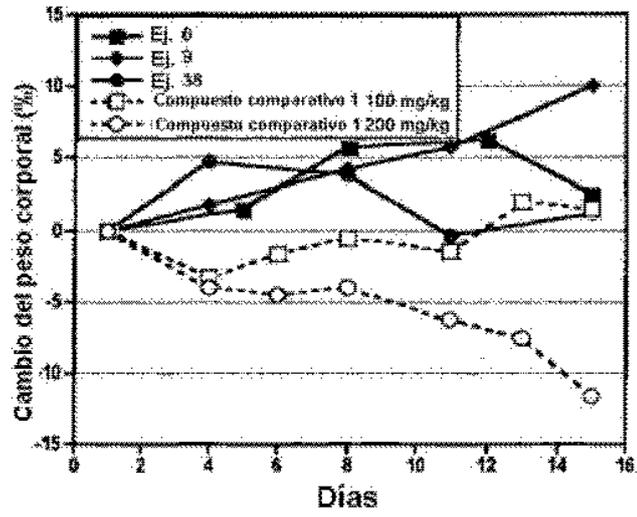


Fig. 2

