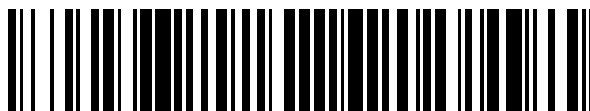


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 482**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2008 E 08724464 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2118069**

54 Título: **Derivados de bis-aril-amida útiles para el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

09.01.2007 US 879671 P

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

19.03.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BOOKER, SHON;
D'ANGELO, NOEL;
GERMAIN, JULIE;
HARMANGE, JEAN-CHRISTOPHE;
KIM, TAE-SEONG y
POTASHMAN, MICHELE**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 449 482 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

Derivados de bis-aril-amida útiles para el tratamiento de cáncer

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

- 5 Las proteínas cinasas representan una gran familia de proteínas, que desempeñan un papel fundamental en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, manteniendo el control sobre la función celular. Una lista parcial de tales cinasas incluye ab1, Akt, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ron ros, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. La inhibición de tales cinasas se ha convertido en una importante diana terapéutica.

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

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

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

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

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

- 45 La angiogénesis, el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura existente y la arteriogenesis, la remodelación de pequeños vasos para dar vasos de conducción más grandes son ambos aspectos fisiológicamente importantes del crecimiento vascular en tejidos de adulto. Estos procesos de crecimiento vascular se requieren para procesos beneficiosos tales como reparación de tejidos, cicatrización de heridas, recuperación de isquemia de tejido y ciclos menstruales. También se requieren para el desarrollo de estados patológicos tales como el crecimiento de neoplasias, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, determinadas formas de degeneración macular y determinadas patologías inflamatorias. La inhibición del crecimiento vascular en estos contextos también ha mostrado efectos beneficiosos modelos con animales preclínicos. Por ejemplo, la inhibición de la angiogénesis mediante el bloqueo del factor de crecimiento endotelial vascular o su receptor ha dado como resultado la inhibición del crecimiento tumoral y retinopatía. Además, el desarrollo de tejido de pannus patológico en artritis reumatoide implica angiogénesis y podría bloquearse mediante inhibidores de angiogénesis.

La capacidad para estimular el crecimiento vascular tiene una utilidad potencial para el tratamiento de patologías inducidas por isquemia tales como infarto de miocardio, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad vascular

periférica y accidente cerebrovascular. La formación de nuevos vasos y/o la expansión de pequeños vasos en tejidos isquémicos previene la muerte de tejido isquémico e induce reparación de tejido. Se sabe que determinadas enfermedades están asociadas con una desregulación de la angiogénesis, por ejemplo neovascularización ocular, tal como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, tal como una enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática, especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide), u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o tras un trasplante, endometriosis, y enfermedades neoplásicas, por ejemplo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias). El tratamiento de la malaria y enfermedades virales relacionadas también puede estar mediado por HGF y cMet.

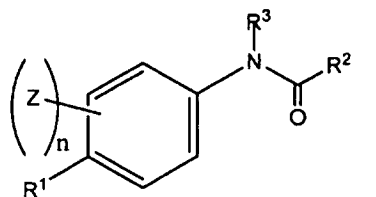
También se han observado niveles elevados de HGF y c-Met en entornos no oncológicos, tales como hipertensión, infarto de miocardio y artritis reumatoide. Se ha observado que los niveles de HGF aumentan en el plasma de pacientes con insuficiencia hepática (Gohda *et al.*, citado anteriormente) y en el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

Las células SCC metastásicas sobreexpresan c-Met y tienen una potenciación de la tumorigénesis y metástasis *in vivo* [G. Gong *et al.*, Oncogene, 23:6199-6208 (2004)]. Se requiere c-Met para la supervivencia de las células tumorales [N. Shinomiya *et al.*, Cancer Research, 64:7962-7970 (2004)]. Para una revisión general véase C. Birchmeier *et al.*, Nature Reviews/Molecular Biology 4:915-925 (2003).

En vista del papel de HGF y/o c-Met en la potenciación o el fomento de tales enfermedades o estados patológicos, sería útil disponer de un medio de reducción o inhibición sustancial de uno o más de los efectos biológicos de HGF y su receptor. Por tanto, un compuesto que reduce el efecto de HGF sería un compuesto útil. No se han descrito anteriormente los compuestos de la presente invención como inhibidores de la angiogénesis tales como para el tratamiento de cáncer.

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

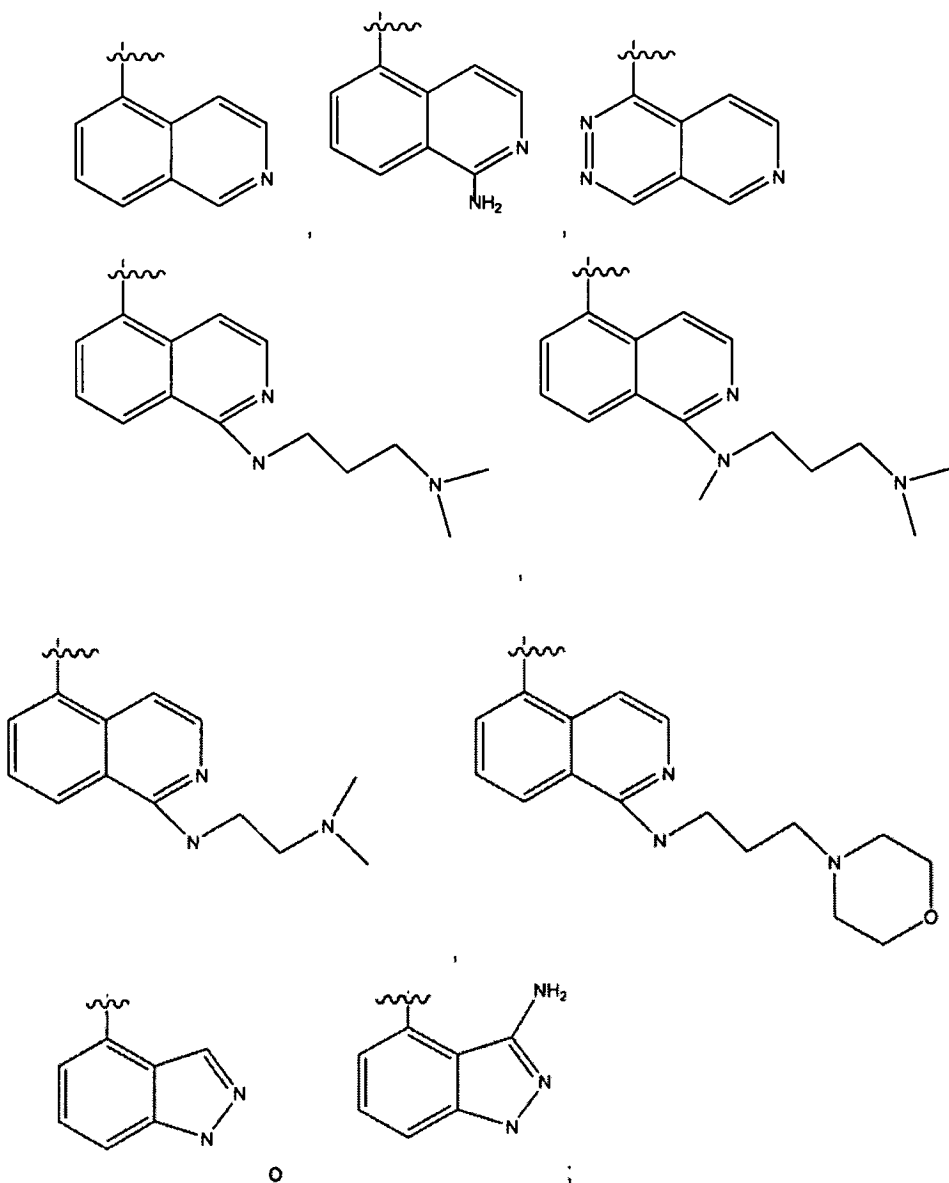
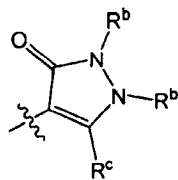
La presente invención proporciona una clase de compuestos útiles en el tratamiento de cáncer y angiogénesis según se definen mediante la fórmula I.



enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos de los mismos

en la que

R¹ es

 R^2 es

5 R³ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z;

R^b en cada aparición es independientemente alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃;

R^c es alquilo C₁₋₆;

10 Z es un sustituyente opcional seleccionado independientemente en cada aparición de halo, alquilo, alquenilo y alquinilo; y

n es un número entero de desde cero hasta tres.

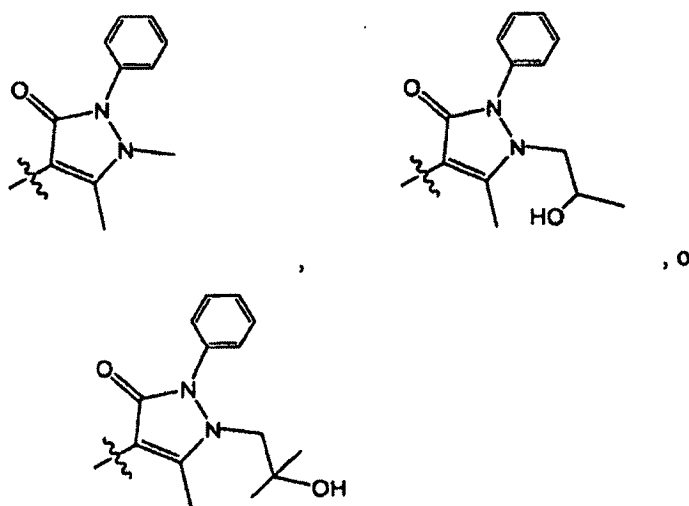
En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador

farmacéuticamente aceptable y un compuesto según se define en la reivindicación 1.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto según se define en la reivindicación 1 para su uso en: el tratamiento de cáncer en un sujeto; el tratamiento de angiogénesis en un sujeto; el tratamiento de trastornos relacionados con la proliferación en un mamífero; la reducción del flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto; la reducción del tamaño de un tumor en un sujeto; el tratamiento de retinopatía diabética en un sujeto; el tratamiento de inflamación en un mamífero; la inhibición de la activación de células T en un mamífero; el tratamiento de artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica u osteoartritis en un mamífero; el tratamiento de rechazo de trasplante de órganos, trasplante agudo o heteroinjerto u homoinjerto, o inducción de tolerancia al trasplante en un mamífero; el tratamiento de lesión isquémica o por reperfusión, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en un mamífero; o el tratamiento de esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus, hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retardado y enteropatía sensible al gluten, diabetes tipo 1, psoriasis, dermatitis de contacto, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjogren, hipertiroidismo autoinmunitario, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmunitaria, alopecia autoinmunitaria, anemia perniciosa, vitiligo, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre, glomerulonefritis, enfermedad del suero, urticaria, enfermedades alérgicas, asma, fiebre del heno, rinitis alérgica, esclerodermia, micosis fungoide, dermatomiositis, alopecia areata, dermatitis actínica crónica, eccema, enfermedad de Behcet, pustulosis palmoplantar, pioderma gangrenoso, síndrome de Sezary, dermatitis atópica, esclerosis sistémica, morfea o dermatitis atópica en un mamífero.

Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

Compuestos preferidos de la presente invención incluyen además compuestos en los que R^2 es



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

INDICACIONES

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

Los compuestos de la invención serían útiles para el tratamiento de neoplasia incluyendo cáncer y metástasis, incluyendo: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos del linaje linfóide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos del linaje mieloide (incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo de tejido blando y hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi).

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

Los compuestos también serían útiles para el tratamiento de estados oftalmológicos tales como rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización retiniana incluyendo neovascularización tras lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolenticular y glaucoma neovascular; isquemia retiniana; hemorragia vítrea; enfermedades ulcerosas tales como úlcera gástrica; estados patológicos, pero no malignos tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma nasofaríngeo y necrosis avascular del hueso; y trastornos del sistema reproductor femenino tales como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de edema, y estados de hiperpermeabilidad vascular.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DEFINICIONES

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

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

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

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

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

50 Tal como se usa en el presente documento, los términos "factor de crecimiento de hepatocitos" y "HGF" se refieren a un factor de crecimiento que tiene normalmente una estructura con seis dominios (dominios dedo, Kringle 1, Kringle 2, Kringle 3, Kringle 4 y serina proteasa). Los fragmentos de HGF constituyen HGF con menos dominios y las variantes de HGF pueden tener algunos de los dominios de HGF repetidos; ambos se incluyen si todavía conservan su respectiva capacidad para unirse a un receptor de HGF. Los términos "factor de crecimiento de hepatocitos" y

"HGF" incluyen factor de crecimiento de hepatocitos de seres humanos ("huHGF") y cualquier especie de mamífero no humano, y en particular HGF de rata. Los términos tal como se usan en el presente documento incluyen formas maduras, pre, pre-pro y pro, purificadas a partir de una fuente natural, sintetizadas químicamente o producidas de manera recombinante. HGF humano está codificado por la secuencia de ADNc publicada por Miyazawa *et al.* (1989), citado anteriormente, o Nakamura *et al.* (1989), citado anteriormente. Las secuencias notificadas por Miyazawa *et al.* y Nakamura *et al.* difieren en 14 aminoácidos. El motivo de las diferencias no está totalmente claro; artefactos de clonación o polimorfismos están entre las posibilidades. Ambas secuencias se abarcan específicamente por los términos anteriores. Se entenderá que existen variaciones alélicas naturales y pueden producirse entre individuos, tal como se demuestra mediante una o más diferencias de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de cada individuo. Los términos "factor de crecimiento de hepatocitos" y "HGF" incluyen específicamente el huHGF delta 5 tal como se da a conocer por Seki *et al.*, citado anteriormente.

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

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

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

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

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

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

El término "tratamiento" incluye tratamiento terapéutico así como tratamiento profiláctico (o bien que previene la aparición de trastornos totalmente o bien que retrasa la aparición de un estadio evidente de manera preclínica de trastornos en individuos).

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

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

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

Cuando se usa el término "alquilo", o bien solo o bien dentro de otros términos tales como "haloalquilo" y "alquilamino", abarca radicales lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquilo más preferidos son radicales "alquilo inferiores" que tienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares. Se prefieren incluso más los radicales alquilo inferiores que tienen uno o dos átomos de carbono. El término "alquilenilo" abarca radicales alquilo divalentes en puente tales como metilenilo y etilenilo. El término "alquilo inferior sustituido con R²" no incluye un resto acetal.

El término "alquenilo" abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquenilo más preferidos son radicales "alquenilo inferiores" que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los radicales alquenilo inferiores más preferidos son radicales que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos "alquenilo" y "alquenilo inferior" abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternatively, orientaciones "E" y "Z".

El término "alquinilo" indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquinilo más preferidos son radicales "alquinilo inferiores" que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquinilo inferiores que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen propargilo, butinilo y similares.

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

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

El término "hidroxialquilo" abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Radicales hidroxialquilo más preferidos son radicales "hidroxialquilo inferiores" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales hidroxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo. Se prefieren incluso más radicales hidroxialquilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono.

El término "alcoxilo" abarca radicales que contienen oxi lineales o ramificados que tienen cada uno partes de alquilo de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Radicales alcoxilo más preferidos son radicales "alcoxilo inferiores" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Se prefieren incluso más radicales alcoxilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alcoxilo pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, tales como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales "haloalcoxilo". Se prefieren incluso más radicales haloalcoxilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo. Un arilo más preferido es fenilo. Dicho grupo "arilo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo y alquilamino inferior. Fenilo sustituido con -O-CH₂-O- forma el sustituyente de arilbenzodioxilo.

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

Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos

de nitrógeno [por ejemplo, morfolinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclico parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo, dihidrotiazolilo.

Los ejemplos de radicales heterocíclicos insaturados, también denominados radicales "heteroarilo", incluyen grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

El término heterocíclico (o heterociclo) también abarca radicales en los que los radicales heterocíclicos se fusionan/condensan con radicales arilo: grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o azufre [por ejemplo, benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo]. Radicales heterocíclicos preferidos incluyen radicales condensados o no condensados de cinco a diez miembros. Ejemplos más preferidos de radicales heteroarilo incluyen quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, furilo y pirazinilo. Otros radicales heteroarilo preferidos son heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados de azufre, nitrógeno y oxígeno, seleccionados de tienilo, furilo, pirrolilo, indazolilo, pirazolilo, oxazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piperidinilo y pirazinilo.

Ejemplos particulares de heteroarilo que no contiene nitrógeno incluyen piranilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotienilo y similares.

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

El término "sulfonilo", ya se use solo o unido a otros términos tales como alquilsulfonilo, indica respectivamente radicales divalentes $-SO_2-$.

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

El término "alquilaminosulfonilo" incluye "N-alquilaminosulfonilo" en el que radicales sulfamilo están independientemente sustituidos con uno o dos radical(es) alquilo. Radicales alquilaminosulfonilo más preferidos son radicales "alquilaminosulfonilo inferiores" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales alquilaminosulfonilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquilaminosulfonilo inferiores incluyen N-metilaminosulfonilo y N-etilaminosulfonilo.

Los términos "carboxi" o "carboxilo", ya se usen solos o con otros términos, tales como "carboxialquilo", indican $-CO_2H$.

El término "carbonilo", ya se use solo o con otros términos, tal como "aminocarbonilo", indica $-(C=O)-$.

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

Los términos "N-alquilaminocarbonilo" y "N,N-dialquilaminocarbonilo" indican radicales aminocarbonilo independientemente sustituidos con uno o dos radicales alquilo, respectivamente. Se prefiere más "alquilaminocarbonilo inferior" que tiene radicales alquilo inferiores tal como se describió anteriormente unidos a un radical aminocarbonilo.

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

Los términos "heterociclilalquilenilo" y "heterociclilalquilo" abarcan radicales alquilo sustituidos con grupo

heterocíclico. Radicales heterociclicilalquilo más preferidos son radicales "heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros" que tienen partes de alquilo de uno a seis átomos de carbono y un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros. Se prefieren incluso más radicales heteroarilalquilenilo inferiores que tienen partes de alquilo de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales tales como piridilmetilo y tienilmetilo.

5 El término "aralquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con arilo. Radicales aralquilo preferibles son radicales "aralquilo inferiores" que tienen radicales arilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más "fenilalquilenilo" unidos a partes de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen bencilo, difenilmetilo y feniletilo. El arilo en dicho aralquilo puede estar adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcóxido, haloalquilo y haloalcóxido.

10 El término "alquiltio" abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unidos a un átomo de azufre divalente. Se prefieren incluso más radicales alquiltio inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Un ejemplo de "alquiltio" es metiltio (CH_3S).

15 El término "haloalquiltio" abarca radicales que contienen un radical haloalquilo, de uno a diez átomos de carbono, unidos a un átomo de azufre divalente. Se prefieren incluso más radicales haloalquiltio inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Un ejemplo de "haloalquiltio" es trifluorometiltio.

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

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

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

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

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

35 El término "aminoalquilo" abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales amino. Radicales aminoalquilo más preferidos son radicales "aminoalquilo inferiores" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohexilo. Se prefieren incluso más radicales aminoalquilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono.

40 El término "alquilaminoalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con radicales alquilamino. Radicales alquilaminoalquilo más preferidos son radicales "alquilaminoalquilo inferiores" que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales alquilaminoalquilo inferiores que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalquilo adecuados pueden estar mono o dialquilsustituidos, tales como N-metilaminometilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietilaminometilo y similares.

45 El término "alquilaminoalcóxido" abarca radicales alcóxido sustituidos con radicales alquilamino. Radicales alquilaminoalcóxido más preferidos son radicales "alquilaminoalcóxido inferiores" que tienen radicales alcóxido de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales alquilaminoalcóxido inferiores que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalcóxido adecuados pueden estar mono o dialquilsustituidos, tales como N-metilaminoetóxido, N,N-dimetilaminoetóxido, N,N-dietilaminoetóxido y similares.

50 El término "alquilaminoalcóxialcóxido" abarca radicales alcóxido sustituidos con radicales alquilaminoalcóxido. Radicales alquilaminoalcóxialcóxido más preferidos son radicales "alquilaminoalcóxialcóxido inferiores" que tienen radicales alcóxido de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales alquilaminoalcóxialcóxido inferiores que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalcóxialcóxido adecuados pueden estar mono o dialquilsustituidos, tales como N-metilaminometoxietóxido, N-metilaminoetoxietóxido, N,N-dimetilaminoetoxietóxido, N,N-dietilaminometoxietóxido y similares.

55 El término "carboxialquilo" abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez

átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales carboxilo. Radicales carboxialquilo más preferidos son radicales "carboxialquilo inferiores" que tienen de uno a seis átomos de carbono y un radical carboxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen carboximetilo, carboxipropilo y similares. Se prefieren incluso más radicales carboxialquilo inferiores que tienen de uno a tres grupos CH₂.

- 5 El término "halosulfonilo" abarca radicales sulfonilo sustituidos con un radical halógeno. Los ejemplos de tales radicales halosulfonilo incluyen clorosulfonilo y fluorosulfonilo.

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

- 10 El término "aralquiltio" abarca radicales aralquilo tal como se describió anteriormente, unidos a un átomo de azufre divalente. Se prefieren más los radicales fenil-alquil C₁-C₃-tio. Un ejemplo de "aralquiltio" es benciltio.

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

- 15 El término "aralcoxilo" abarca radicales aralquilo que contienen oxi unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. Radicales aralcoxilo más preferidos son radicales "aralcoxilo inferiores" que tienen radicales fenilo opcionalmente sustituidos unidos a un radical alcoxilo inferior tal como se describió anteriormente.

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

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

El término "cicloalquilo" incluye grupos carbocíclicos saturados. Grupos cicloalquilo preferidos incluyen anillos C₃-C₆. Compuestos más preferidos incluyen ciclopentilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

- 25 El término "cicloalquilalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con cicloalquilo. Radicales cicloalquilalquilo preferibles son radicales "cicloalquilalquilo inferiores" que tienen radicales cicloalquilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más "cicloalquilalquilo de 5-6 miembros" unido a partes de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclohexilmetilo. El cicloalquilo en dichos radicales puede estar adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxilo e hidroxilo.

- 30 El término "cicloalquenilo" incluye grupos carbocíclicos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono incluyendo compuestos de "cicloalquildienilo". Grupos cicloalquenilo preferidos incluyen anillos C₃-C₆. Compuestos más preferidos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo y cicloheptadienilo.

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

El término "fórmula I" incluye cualquier subfórmula.

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

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

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

45 COMBINACIONES

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

- 50 El término "terapia conjunta" (o "terapia de combinación"), al definir el uso de un compuesto de la presente invención

y otro agente farmacéutico, pretende abarcar la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y pretende también abarcar la administración conjunta de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fijada de estos principios activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.

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

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

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

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

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

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

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados del grupo que consiste en 4181-A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivado de aeroplisinina, AN-201-II de Ajinomoto, AN-3 de Ajinomoto, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, bisucaberina, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BMY-25551 de Bristol-Myers, BMY-26605 de Bristol-Myers, BMY-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina-1, C-1027 de Taiho, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-A1 de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicina-A1b, FCE-21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, kzasamicina, kesarirodinas, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoactina, NK-313 de Nippon

Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI International, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindanicina A, RA-1 de Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, SM-5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicina-A, esparsomicina, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B de SS Pharmaceutical, estefimicina B, 4181-2 de Taiho, talisomicina, TAN-868A de Takeda, terpentecina, trazina, tricozarina A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF-3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi y zorubicina.

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

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en terapias conjuntas con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina diftitox, desloreline, dextrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenaco, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación de gimeracil/oteracil/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfa-fetoproteína fetal humana, ácido ibandrónico, idarubicina, (imi)quimod, interferón alfa, interferón alfa natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleucina-1 beta, iobenguanol, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinano, letrozol, interferón alfa leucocitario, leuporelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario con apareamiento erróneo, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafareline, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteínas estimuladoras de la eritropoyesis novedosas, NSC 631570 octreotida, oprelvekina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanilo, pirarubicina, anticuerpo policlonal anti-timocitos de conejo, polietilenglicol-interferón alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, retinamida RII,

5 rituximab, romurtida, lexidronam samario (153 Sm), sargramostim, sizofirano, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfin, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina estimalámero, o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexamínoglutetímida, diazicuona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastima SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno gastrina 17, terapia génica con HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetán, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, AcM contra CA 125 (Biomira), AcM contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development), AcM contra HER-2 y Fc (Medarex), AcM 105AD7 idiopático (CRC Technology), AcM contra CEA idiopático (Trilex), AcM LYM-1-yodo 131 (Techniclone), AcM contra mucina epitelial polimórfica-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, motexafin gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiletiopurpurina de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna contra el melanoma (Instituto Sloan Kettering), vacuna de oncolisado de melanoma (Colegio Médico de Nueva York), vacuna de lisados de células de melanoma virales (Hospital Royal Newcastle) o valspodar.

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

- N-(4-clorofenil)-4-(4-piridinilmetil)-1-ftalazinamina;
- 4-[4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi]-N-metil-2-piridincarboxamida;
- 25 N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 3-[(4-bromo-2,6-difluorofenil)metoxi]-5-[[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]carbonil]amino]-4-isotiazolcarboxamida;
- N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(1-metil-4-piperidinil)metoxi]-4-quinazolinamina;
- éster 3-[5,6,7,13-tetrahidro-9-[(1-metiletoxi)metil]-5-oxo-12H-indeno[2,1-a]pirrolo[3,4-c]carbazol-12-il]propílico de N,N-dimetil-glicina;
- 30 N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidincarboxamida;
- N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-[5-[[[2-(metilsulfonil)etil]amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina;
- 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinazolinamina;
- N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina;
- 35 N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((3-(1,3-oxazol-5-il)fenil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 2-(((4-fluorofenil)metil)amino)-N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
- N-[3-(azetidín-3-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-2-(4-fluoro-bencilamino)-nicotinamida;
- 6-fluoro-N-(4-(1-metiletil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 40 2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
- N-(3-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol-5-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinacarboxamida;
- 2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
- 45 N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- N-(4-(pentafluoroetil)-3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

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

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

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

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

5 N-[1-(2-dimetilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

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

N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

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

N-[4-(terc-butil)-3-(3-piperidilpropil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida;

10 N-[5-(terc-butil)isoxazol-3-il][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida; y

N-[4-(terc-butil)fenil]-[2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida.

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

15 En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes incluyen composiciones químicas preparadas de manera sintética *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígeno, radionúclidos, y combinaciones y conjugados de los mismos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptor o enzima), y fomentar de ese modo la muerte celular o detener el crecimiento celular.

25 Los agentes antitumorales a modo de ejemplo incluyen HERCEPTINTM (trastuzumab), que puede usarse para tratar el cáncer de mama y otras formas de cáncer, y RITUXANTM (rituximab), ZEVALINTM (ibritumomab tiuxetán) y LYMPHOCIDETM (epratuzumab), que pueden usarse para tratar linfoma no Hodgkin y otras formas de cáncer, GLEEVACTM que puede usarse para tratar leucemia mieloide crónica y tumores del estroma gastrointestinal, y BEXXARTM (yodo 131-tositumomab) que puede usarse para el tratamiento de linfoma no Hodgkin.

30 Los agentes antiangiogénicos a modo de ejemplo incluyen ERBITUXTM (IMC-C225), agentes inhibidores de KDR (receptor de dominio cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al receptor de dominio cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a VEGF, receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligando de los mismos) tal como AVASTINTM o VEGF-TRAPTM, y agentes anti-receptor de VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo), agentes inhibidores de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo) tal como ABX-EGF (panitumumab), IRESSATM (gefitinib), TARCEVATM (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los mismos o sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes inhibidores de cinasa anti-Tie2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígeno o receptores solubles) que se unen específicamente y que inhiben la actividad de factores de crecimiento, tales como antagonistas de factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión), y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a su receptor "c-met".

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

Agentes antiangiogénicos/antitumorales adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE.UU.); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, documento EPO 770622); pegaptanib octasódico, (Gilead Sciences, EE.UU.); Alfastatin, (BioActa, RU); M-PGA, (Celgene, EE.UU., documento US 5712291); ilomastat, (Arriva, EE.UU., documento US 5892112); emaxanib, (Pfizer, EE.UU., documento US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acetato de anecortave, (Alcon, EE.UU.); AcM alfa-D148, (Amgen, EE.UU.); CEP-7055, (Cephalon, EE.UU.); AcM anti-Vn, (Crucell, Países Bajos) DAC: antiangiogénico, (ConjuChem, Canadá); angiocidina, (InKine Pharmaceutical, EE.UU.); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, EE.UU.); CGP-79787, (Novartis, Suiza, documento EP 970070); tecnología ARGENT, (Ariad, EE.UU.); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, EE.UU.); fragmento E de fibrinógeno, (BioActa, RU); inhibidor de la angiogénesis, (Trigen, RU); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, EE.UU.); SC-236, (Pfizer, EE.UU.); ABT-567, (Abbott, EE.UU.); metastatina, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor de la angiogénesis, (Tripep, Suecia); maspina, (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, EE.UU.); ER-68203-00, (IVAX, EE.UU.); Benefin, (Lane Labs, EE.UU.); Tz-93, (Tsumura, Japón); TAN-1120, (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor plaquetario 4, (RepliGen, EE.UU., documento EP 407122); antagonista de factor de crecimiento endotelial vascular, (Boreau, Dinamarca); terapia contra el cáncer, (Universidad de Carolina del Sur, EE.UU.); bevacizumab (DCIp), (Genentech, EE.UU.); inhibidores de la angiogénesis, (SUGEN, EE.UU.); XL 784, (Exelixis, EE.UU.); XL 647, (Exelixis, EE.UU.); AcM, integrina alfa5beta3, segunda generación, (Applied Molecular Evolution, EE.UU. y MedImmune, EE.UU.); terapia génica, retinopatía, (Oxford BioMedica, RU); clorhidrato de enzastaurina (USAN), (Lilly, EE.UU.); CEP 7055, (Cephalon, EE.UU. y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1, (Instituto Genovés de Investigación del Cáncer, Italia); inhibidor de la angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF, (Regeneron, EE.UU.); agente antiangiogénico derivado de BPI y rBPI 21, (XOMA, EE.UU.); PI 88, (Progen, Australia); cilengitida (DCIp), (Merck KGaA, Alemania; Universidad Técnica de Múnich, Alemania, Fundación de Investigación y Clínica Scripps, EE.UU.); cetuximab (DCI), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japón); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE.UU.); endostatina, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); ATN 161, (Attenuon, EE.UU.); ANGIOSTATINA, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); 2-metoxiestradiol, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); ZD 6474, (AstraZeneca, RU); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, RU); PPI 2458, (Praecis, EE.UU.); AZD 9935, (AstraZeneca, RU); AZD 2171, (AstraZeneca, RU); vatalanib (DCIp), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la ruta del factor tisular, (EntreMed, EE.UU.); pegaptanib (DICp), (Gilead Sciences, EE.UU.); xantorizol, (Universidad de Yonsei, Corea del Sur); vacuna, a base de genes, VEGF-2, (Fundación de Investigación y Clínica Scripps, EE.UU.); SPV5.2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (Universidad de California en San Diego, EE.UU.); PX 478, (ProlX, EE.UU.); METASTATINA, (EntreMed, EE.UU.); troponina I, (Universidad de Harvard, EE.UU.); SU 6668, (SUGEN, EE.UU.); OXI 4503, (OXIGENE, EE.UU.); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE.UU.); motuporamina C, (Universidad de la Columbia Británica, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, RU); atiprimod (DCIp), (GlaxoSmithKline, RU); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Universidad de Harvard, EE.UU.); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor del activador del plasminógeno de tipo urocinasa, (Dendreon, EE.UU.); oglufanida (DCIp), (Melmotte, EE.UU.); inhibidores del HIF-1 alfa, (Xenova, RU); CEP 5214, (Cephalon, EE.UU.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); angiocidina, (InKine, EE.UU.); A6, (Angstrom, EE.UU.); KR 31372, (Instituto Coreano de Investigación de Tecnología Química, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, RU); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE.UU.); CP 564959, (OSI, EE.UU.); CP 547632, (Pfizer, EE.UU.); 786034, (Glaxo SmithKline, RU); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); anginex, (Universidad de Maastricht, Países Bajos, y Universidad de Minnesota, EE.UU.); ABT 510, (Abbott, EE.UU.); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, EE.UU.); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, (Instituto Nacional del Envejecimiento, EE.UU.); SU 11248, (Pfizer, EE.UU. y SUGEN EE.UU.); ABT 518, (Abbott, EE.UU.); YH16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU. y EntreMed, EE.UU.); AcM, KDR, (ImClone Systems, EE.UU.); AcM, alfa5 beta1, (Protein Design, EE.UU.); inhibidor de cinasa KDR, (Celltech Group, RU, y Johnson & Johnson, EE.UU.); GFB 116, (Universidad del Sur de Florida, EE.UU. y Universidad de Yale, EE.UU.); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4, (Universidad Estatal de Arizona, EE.UU.); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Universidad de Harvard, EE.UU., Takeda, Japón, y TAP, EE.UU.); AG 13925, (Agouron, EE.UU.); tetratiomolibdato, (Universidad de Michigan, EE.UU.); GCS 100, (Universidad Estatal de Wayne, EE.UU.) CV 247, (Ivy Medical, RU); CKD 732, (Chong Kun Dang, Corea del Sur); AcM, factor de crecimiento endotelial vascular, (Xenova, RU); irsogladina (DCI), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis, Francia); WX 360, (Wilex, Alemania); escualamina (DCIp), (Genaera, EE.UU.); RPI 4610, (Sirna, EE.UU.); terapia contra el cáncer, (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur); Honokiol, (Universidad de Emory, EE.UU.); ZK CDK, (Schering AG, Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561, (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA, EE.UU.); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF, (Pharmacopeia, EE.UU.); antagonistas de VE-cadherina-2, (ImClone Systems, EE.UU.); vasostatina, (Institutos Nacionales de Salud, EE.UU.); vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, EE.UU.); TZ 93, (Tsumura, Japón); TumStatin, (Hospital Beth Israel, EE.UU.); FLT 1 soluble truncado (receptor de factor de crecimiento endotelial vascular 1), (Merck & Co, EE.UU.); ligandos de Tie-2, (Regeneron, EE.UU.); e inhibidor de trombospondina 1, (Fundación Allegheny sobre Salud, Educación e Investigación, EE.UU.).

Alternativamente, los presentes compuestos pueden usarse también en terapias conjuntas con otros agentes antineoplásicos, tales como antagonistas de VEGF, otros inhibidores de cinasa incluyendo inhibidores de p38, inhibidores de KDR, inhibidores de EGF e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteasas

de la matriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, AINE, o inhibidores de $\alpha_v\beta_3$.

La presente invención da a conocer procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula I. En la familia de compuestos de fórmula I también se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Pueden prepararse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmula I a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, arilalifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, adipico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, picrico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, tiocianico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmula I incluyen sales metálicas, tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas incluyendo aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etil-piperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil-morfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas estas sales pueden prepararse mediante medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiados con el compuesto de fórmula I. Cuando un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, un compuesto de fórmula I puede formar también sales internas.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse según los siguientes procedimientos de los esquemas 1-10, en los que los sustituyentes son tal como se definieron para la fórmula I anterior, excepto cuando se indique de otro modo.

Se usan las siguientes abreviaturas en toda la memoria descriptiva:

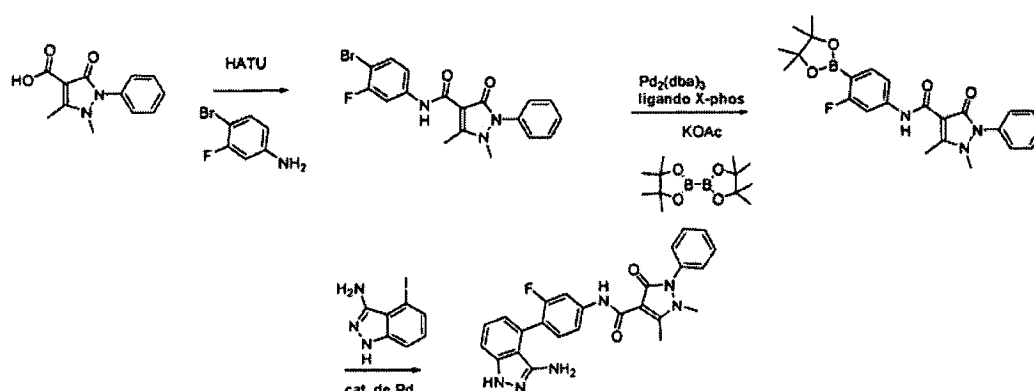
HOAc	-	ácido acético
MeCN, CH ₃ CN	-	acetonitrilo
NH ₃	-	amoníaco
NH ₄ Cl	-	cloruro de amonio
Ar	-	argón
HBTA	-	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HATU	-	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
PyBop	-	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio
Pd ₂ (dba) ₃	-	bis(dibencilidenacetona)paladio
BINAP	-	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
TEAC	-	carbonato de bis(tetra-etilamonio)
BBr ₃	-	tribromuro de boro
BSA	-	albúmina de suero bovino
Br ₂	-	bromo
BOC	-	butiloxicarbonilo
Cs ₂ CO ₃	-	carbonato de cesio
CHCl ₃	-	cloroformo

	CDCl ₃	-	cloroformo deuterado
	Cu	-	cobre
	CuI	-	yoduro de cobre (I)
	Et ₂ O	-	dietil éter
5	DBU	-	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DIBAL	-	hidruro de diisobutilalumino
	DIAD	-	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIEA	-	diisopropiletilamina
	DMF	-	dimetilformamida
10	DMAP	-	4-dimetilaminopiridina
	DMSO	-	dimetilsulfóxido
	EDC, EDCI	-	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	dppa	-	difenilfosforilazida
	EtOAc	-	acetato de etilo
15	FBS	-	suero bovino fetal
	g	-	gramo
	h	-	hora
	HBr	-	ácido bromhídrico
	HCl	-	ácido clorhídrico
20	HOBt	-	1-hidroxibenzotriazol hidratado
	H ₂	-	hidrógeno
	H ₂ O ₂	-	peróxido de hidrógeno
	Fe	-	hierro
	LiHMDS	-	bis(trimetilsilil)-amiduro de litio
25	LDA	-	diisopropilamiduro de litio
	MCPBA	-	ácido meta-cloroperbenzoico
	MgSO ₄	-	sulfato de magnesio
	MeOH, CH ₃ OH	-	metanol
	MeI	-	yoduro de metilo
30	CH ₂ Cl ₂ , DCM	-	cloruro de metileno
	NMP	-	N-metilpirrolidinona
	mL, ml	-	mililitro
	N ₂	-	nitrógeno
	Pd/C	-	paladio sobre carbono
35	Pd(OAc) ₂	-	acetato de paladio
	Pd(OH) ₂	-	hidróxido de paladio
	Pd(PPh ₃) ₄	-	tetrakis(trifenilfosfina)paladio

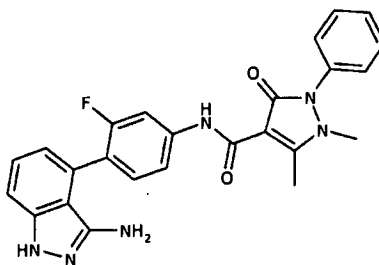
	Pd(dppf)Cl ₂	-	cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio
	PBS	-	solución salina tamponada con fosfato
	POCl ₃	-	oxicloruro de fósforo
	K ₂ CO ₃	-	carbonato de potasio
5	KOH	-	hidróxido de potasio
	TA	-	temperatura ambiente
	NaHCO ₃	-	bicarbonato de sodio
	NaBH ₄	-	borohidruro de sodio
	NaBH ₃ CN	-	cianoborohidruro de sodio
10	NaOtBu	-	terc-butóxido de sodio
	NaOH	-	hidróxido de sodio
	NaClO ₂	-	clorito de sodio
	NaCl	-	cloruro de sodio
	NaHPO ₄	-	bifosfato de sodio
15	NaH	-	hidruro de sodio
	NaI	-	yoduro de sodio
	Na ₂ SO ₄	-	sulfato de sodio
	TBTU	-	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	THF	-	tetrahidrofurano
20	Et ₃ N, TEA	-	triethylamina
	TFA	-	ácido trifluoroacético
	P(<i>t</i> -bu) ₃	-	tri(terc-butil)fosfina
	H ₂ O	-	agua

25 Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula I varían con el cambio estructural, en general, la actividad que presentan los compuestos de fórmula I pueden demostrarse *in vivo*. Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante varios ensayos farmacológicos *in vitro*. Los ensayos farmacológicos a modo de ejemplo que siguen se han llevado a cabo con los compuestos según la invención y sus sales. Compuestos de la presente invención mostraron inhibición de la cinasa c-Met a dosis menores que 10 μ M.

30 Esquema 1



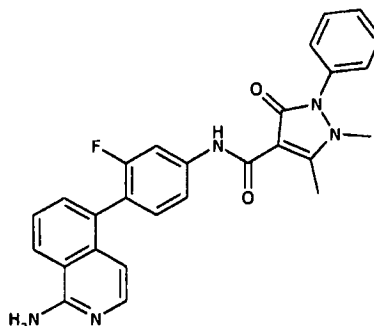
Ejemplo 1:



5 N-(4-(3-Amino-1H-indazol-4-yl)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. Se cargó un tubo sellable con aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,014 g, 0,017 mmol), N-(3-fluoro-4-(4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (0,150 g, 0,34 mmol), 4-yodo-1H-indazol-3-amina (0,089 g, 0,34 mmol), NaHCO_3 (0,38 ml, 0,75 mmol), dioxano (4,0 ml) y se cubrió con nitrógeno. Se selló el recipiente y se calentó a 80°C durante 16 h. Se permitió que se enfriara la mezcla hasta ta y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se purificó la mezcla mediante cromatografía ultrarrápida con un eluyente de gradiente de metanol a del 0% al 10% en acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color tostado (80 mg, 50%). EM (ESI de ion pos.) $m/z = 457$ (MH^+). Masa calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2$: 456,48. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,74 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,58-7,62, 7,50-7,60 (m, 1H), 7,46 (d, $J = 7,45$ Hz, 2H), 7,27-7,6 (m, 4H), 6,80-6,85 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,6 (s, 3H).

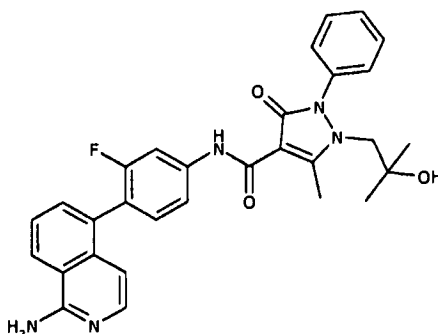
Los compuestos de los ejemplos 2-9 se prepararon usando un protocolo similar al ejemplo 1:

Ejemplo 2:



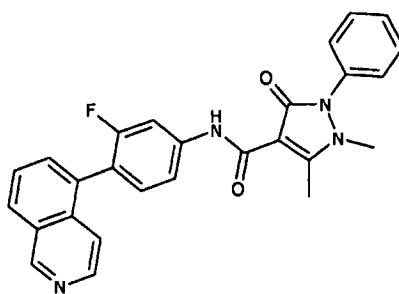
20 N-(4-(1-Amino-5-isoquinolinil)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (ESI de ion pos.) $m/z = 468$ (MH^+). Masa calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2$: 467,49. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,07 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 7,45$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 6,07$ Hz, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 3H), 7,45 (d, $J = 7,60$ Hz, 2H), 7,30-7,35 (m, 2H), 6,89 (sa, 2H), 6,50-6,55 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

Ejemplo 3:



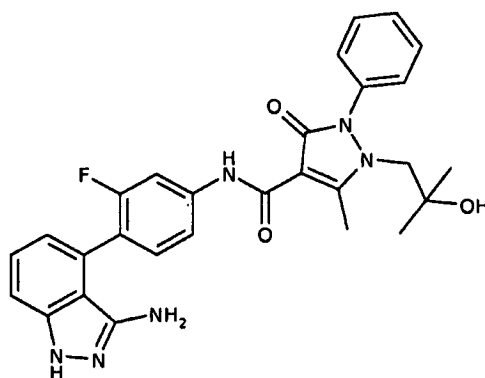
25 N-(4-(1-Amino-5-isoquinolinil)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (ESI de ion pos.) $m/z = 526$ (MH^+). Masa calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_3$: 525,58.

Ejemplo 4:



N-(3-Fluoro-4-(5-isoquinolinil)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (ESI de ion pos.) $m/z = 453$ (MH⁺). Masa calc. para C₂₇H₂₁FN₄O₂: 452,48.

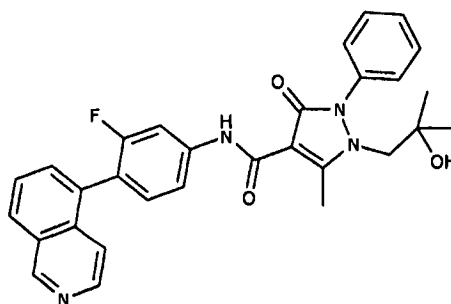
Ejemplo 5:



5

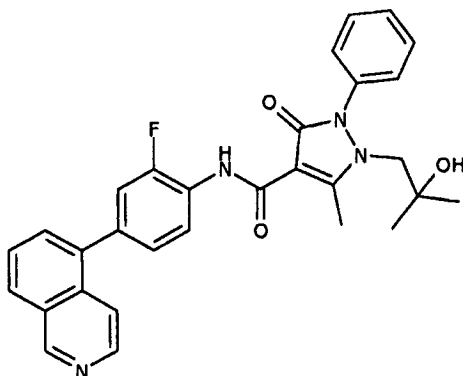
N-(4-(3-Amino-1H-indazol-4-il)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (ESI de ion pos.) $m/z = 515$ (MH⁺). Masa calc. para C₂₈H₂₇FN₆O₃: 514,56.

Ejemplo 6:



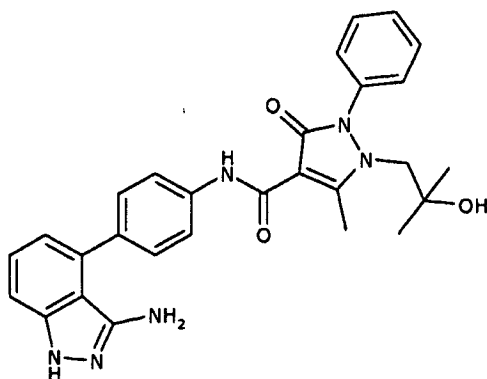
10 N-(3-fluoro-4-(5-isoquinolinil)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (ESI de ion pos.) $m/z = 511$ (MH⁺). Masa calc. para C₃₀H₂₇FN₄O₃: 510,56. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6,0, 1H), 8,18-8,22 (m, 1H), 7,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo 7:



N-(2-Fluoro-4-(5-isoquinolinil)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (ESI de ion pos.) $m/z = 511$ (MH⁺). Masa calc. para C₃₀H₂₇FN₄O₃: 510,56.

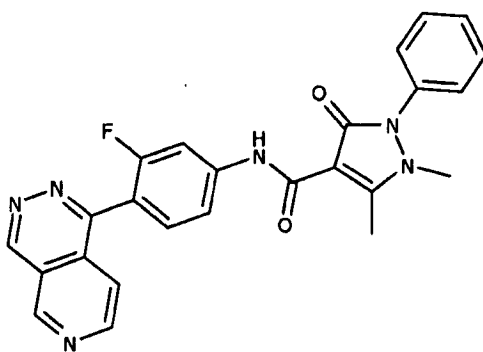
Ejemplo 8:



5

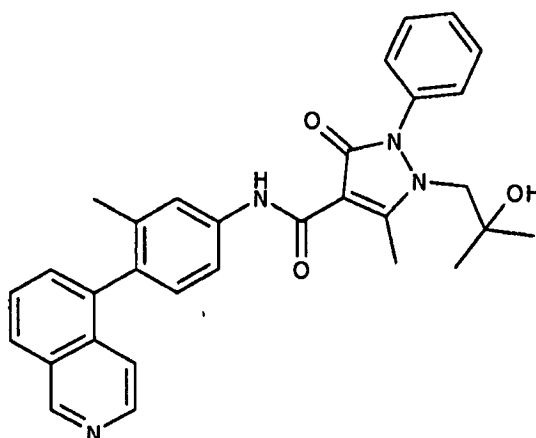
N-(4-(3-Amino-1H-indazol-4-il)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (ESI de ion pos.) $m/z = 497$ (MH⁺). Masa calc. para C₂₆H₂₈FN₆O₃: 496,57

Ejemplo 9:



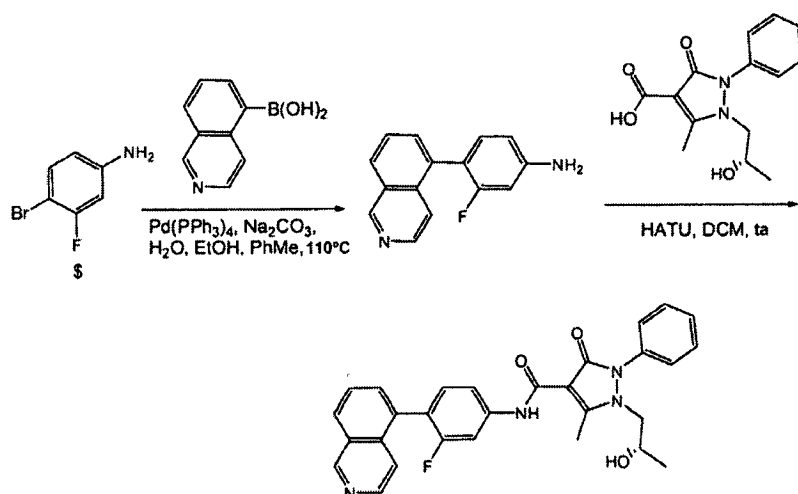
10 N-(3-Fluoro-4-pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (ESI de ion pos.) $m/z = 455$ (MH⁺). Masa calc. para C₃₁H₃₀FN₄O₃: 454,46

Ejemplo 10:

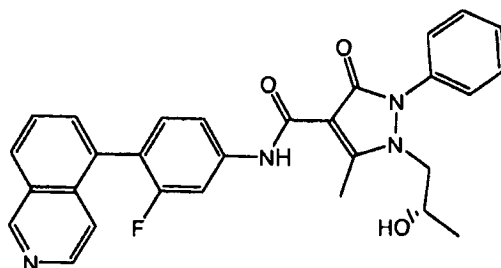


1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-N-(4-(5-isoquinolinil)-3-metilfenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. Se cargó un tubo sellable con aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,013 g, 0,016 mmol), ácido isoquinolin-5-ilborónico (0,057 g, 0,33 mmol), N-(4-bromo-3-metilfenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (0,150 g, 0,33 mmol) y 4 ml de dioxano. A esta mezcla, se le añadió disolución de NaHCO_3 (0,49 ml, 0,98 mmol) y se cubrió la mezcla de reacción con N_2 . Se selló el recipiente y se calentó a 80°C durante 19 h. Se permitió que se enfriara la mezcla hasta ta , se filtró a través de un lecho de Celite usando acetato de etilo como eluyente y se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se purificó la mezcla mediante cromatografía ultrarrápida usando una mezcla de MeOH en EtOAc como eluyente. Se aisló el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (80 mg). EM (ESI de ion pos.) $m/z = 507$ (MH^+). Masa calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_3$: 506,60. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,86 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,74-7,80 (m, 1H), 7,56-7,85 (m, 5H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 0,98 (s, 6H).

Esquema 2



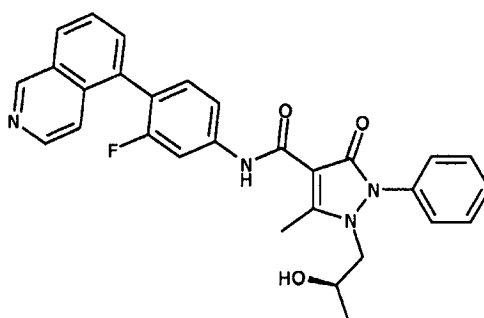
Ejemplo 11



N-(3-Fluoro-4-(isoquinolin-5-il)fenil)-1-((S)-2-hidroxipropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. Se suspendieron 3-fluoro-4-(isoquinolin-5-il)bencenamina (309,9 mg, 1301 μ mol) y ácido (S)-1-(2-hidroxipropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (359 mg, 1301 μ mol) en DCM (6,5 ml) y DMF (0,65 ml) y se añadió HATU (579 mg, 1523 μ mol). Se agitó la reacción bajo nitrógeno durante 5 días, y luego se filtró. Se lavó el sólido con DCM, y se concentró el filtrado y se purificó sobre gel de sílice (DCM / MeOH 50:1 -> 40:1 -> 30:1 -> 10:1). Se recogieron las fracciones con producto, se concentraron, se trataron con MeOH y se filtraron. Se lavó el sólido con MeOH, se recogió, se secó a alto vacío proporcionando la N-(3-fluoro-4-(isoquinolin-5-il)fenil)-1-((S)-2-hidroxipropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida deseada (216,0 mg, 435,0 mmol, rendimiento del 33%). EM (ESI de ion pos.) m/z: 497 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₉H₂₅FN₄O₃: 496. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,93 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,49 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J= 7,0 Hz, 3,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 12,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 3H), 7,48 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 3H), 7,31 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,00 - 3,83 (m, 2H), 3,72 (dd, J= 15,0 Hz, 3,0 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 1,29 - 1,24 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

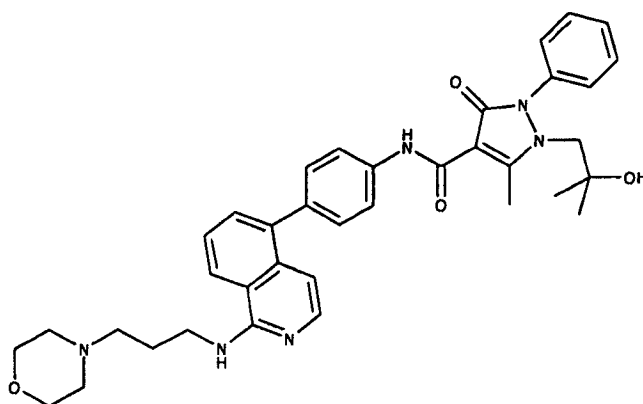
Los compuestos de los ejemplos 12 y 13 se prepararon usando un protocolo similar al ejemplo 11:

Ejemplo 12:



N-(3-Fluoro-4-(isoquinolin-5-il)fenil)-1-((R)-2-hidroxipropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (ESI de ion pos.) m/z: 497 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₉H₂₅FN₄O₃: 496.

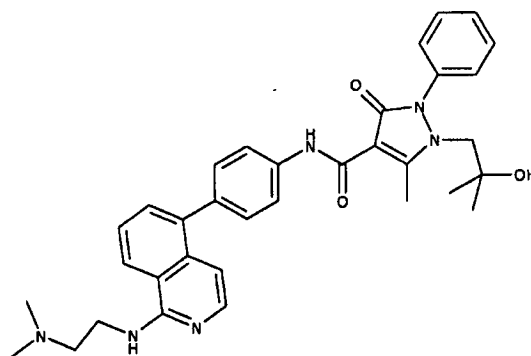
Ejemplo 13:



1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-N-(4-(1-(3-morfolinopropilamino)-isoquinolin-5-il)fenil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida.

EM (ESI de ion pos.) m/z: 635 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₃₇H₄₂N₆O₄: 634. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,76 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H), 8,66 (d, J=8,18 Hz, 1 H), 7,63 - 7,75 (m, 4 H), 7,34 - 7,51 (m, 4 H), 7,20 - 7,26 (m, 3 H), 7,08 (d, J=7,31 Hz, 1 H), 3,79 - 4,0 (m, 10 H), 3,32 (s, 4 H), 2,83 (s, 3 H), 2,36 (s, 2 H), 1,08 (s, 6 H)

Ejemplo 14:

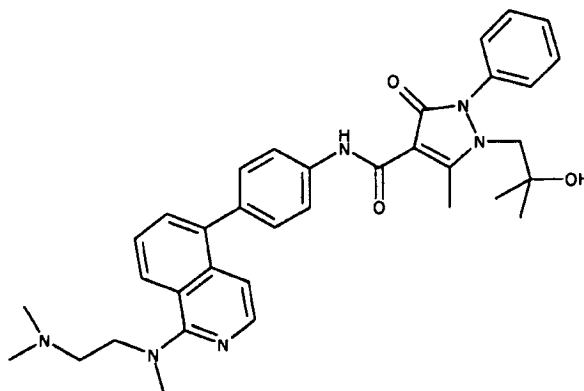


N-(4-(1-(2-(Dimetilamino)etilamino)isoquinolin-5-il)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida.

5 Se añadió 5-bromo-N-(2-(dimetilamino)etil)isoquinolin-1-amina (0,068 g, 0,2 mmol) a un vial para microondas equipado con una barrita de agitación, junto con 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (0,2 g, 0,3 mmol). Entonces se añadió 1,4-dioxano (3 ml, 35 mmol) a la mezcla, seguido por K_2CO_3 2 M (0,5 ml). Luego de añadió Fibrecat (2,93% de Pd, 0,010 g) a la mezcla. Se tapó el vial, luego se puso en un microondas de CEM durante 10 minutos a 120°C con 80 vatios de potencia suministrados a través de una característica Powermax. Se diluyó la mezcla con DCM y agua, entonces se recogió la fase orgánica mediante extracción con DCM (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía con amino-propilo de ISCO usando MeOH/DCM como eluyente. Esto proporcionó los compuestos del título como un sólido amorfo de color tostado (85 mg). EM (ESI de ion pos.) m/z: 579 (MH⁺). Masa exacta calc. para $C_{34}H_{38}N_6O_3$: 578.

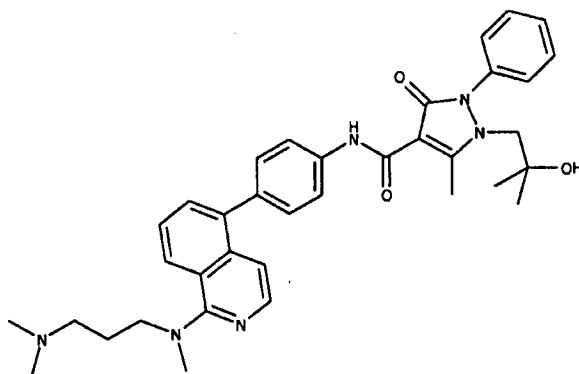
15 Los compuestos de los ejemplos 15 y 16 se prepararon usando un protocolo similar al ejemplo 14:

Ejemplo 15:



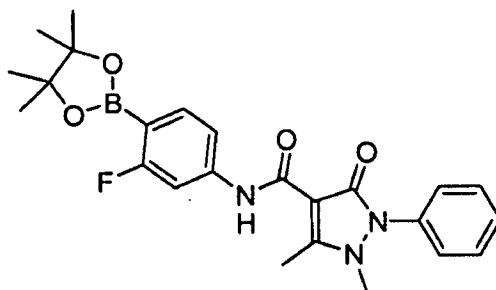
N-(4-(1-((2-(Dimetilamino)etil)(metil)amino)isoquinolin-5-il)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (ESI de ion pos.) m/z: 593 (MH⁺). Masa exacta calc. para $C_{35}H_{40}N_6O_3$: 592.

20 Ejemplo 16:



N-(4-(1-((3-(Dimetilamino)propil)(metil)amino)isoquinolin-5-il)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (ESI de ion pos.) m/z: 607 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₃₆H₄₂N₆O₃: 606.

Ejemplo 17:



5

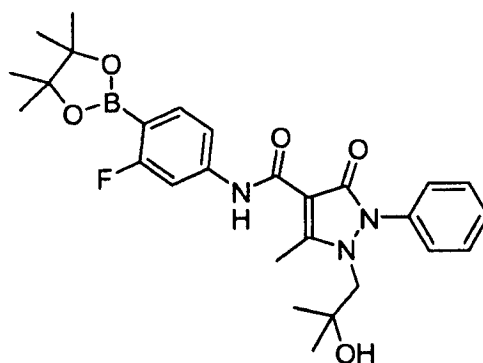
N-(3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. Se cargó un tubo sellable de 75 ml con Pd₂dba₃ (0,0453 g, 0,0495 mmol), 2-(díciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-1-propil-1,1'-bifenilo (0,0943 g, 0,198 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,905 g, 3,56 mmol), N-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (0,800 g, 1,98 mmol), acetato de potasio (0,388 g, 3,96 mmol) y 6 ml de dioxano y se cubrió con N₂. Se selló el recipiente y se calentó a 80°C durante 16 h. Se permitió que se enfriara la mezcla hasta t_a, se diluyó con 40 ml de EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó la mezcla mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc en DCM como eluyente. Se recogió el compuesto del título como un sólido de color tostado (815 mg). EM (ESI de ion pos.) m/z: 452 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₄H₂₇BFN₃O₄: 451.

10

15

Los compuestos de los ejemplos 18 y 19 se prepararon usando un protocolo similar al ejemplo 17:

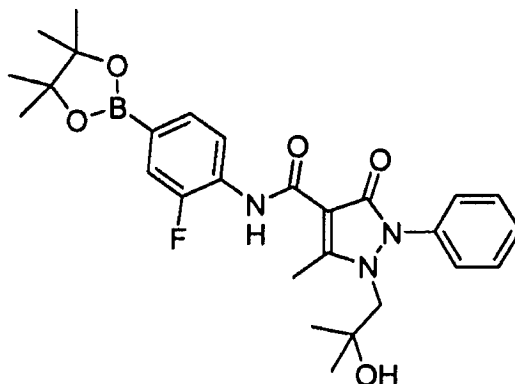
Ejemplo 18:



20

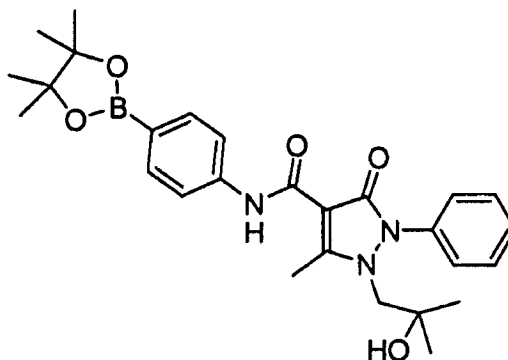
N-(3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida.

Ejemplo 19:



N-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida.

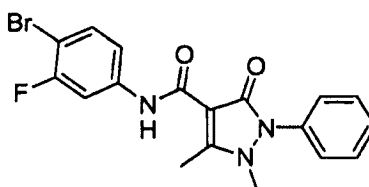
5 Ejemplo 20:



10 1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. Se cargó un matraz con ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (0,500 g, 1,72 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenamina (0,377 g, 1,72 mmol), K_2CO_3 (0,476 g, 3,44 mmol), HATU (0,982 mg, 2,58 mmol) y CH_2Cl_2 (10 ml) y se agitó la mezcla a ta durante 14 h. Se diluyó la mezcla con $CHCl_3$ (100 ml), se lavó con agua y $NaHCO_3$ sat. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (873 mg). EM (ESI de ion pos.) m/z: 492 (MH⁺). Masa exacta calc. para $C_{27}H_{34}BN_3O_5$: 491.

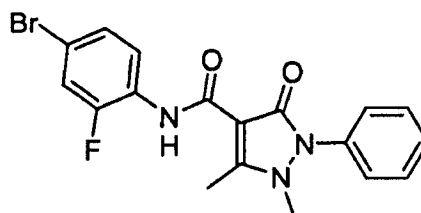
Los compuestos de los ejemplos 21-24 se prepararon usando un protocolo similar al ejemplo 20:

15 Ejemplo 21:



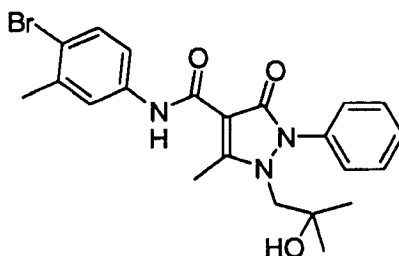
N-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (ESI de ion pos.) m/z: 404 (MH⁺). Masa exacta calc. para $C_{18}H_{15}BrFN_3O_2$: 404.

Ejemplo 22:



N-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (ESI de ion pos.) m/z: 404 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₁₈H₁₅BrFN₃O₂: 404.

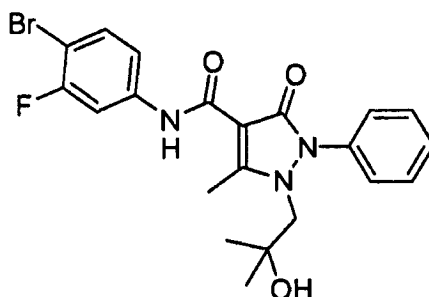
Ejemplo 23:



5

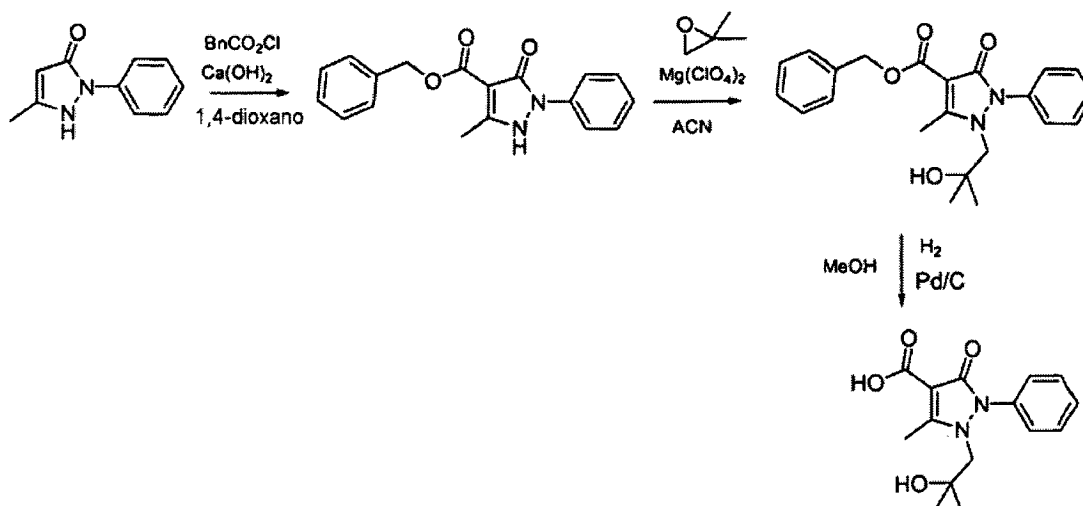
N-(4-Bromo-3-metilfenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (ESI de ion pos.) m/z: 458 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₂H₂₄BrN₃O₃: 458.

Ejemplo 24:

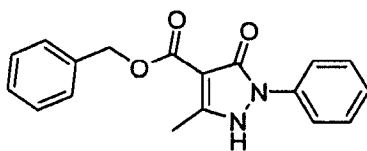


10 N-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida.

Esquema 3

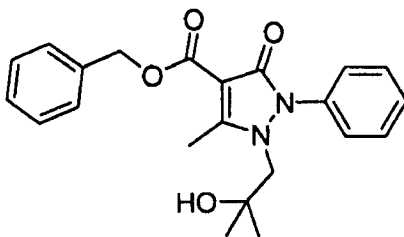


Ejemplo 25:



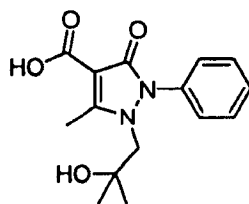
5-Metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de bencilo. Se calentó hasta 50°C una suspensión de 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ol (10,0 g, 57 mmol) e hidróxido de calcio (8,5 g, 115 mmol) en 1,4-dioxano seco (100 ml) durante 20 min. Se enfrió bruscamente la suspensión hasta 10°C y se añadió cloroformiato de bencilo (8,2 ml, 57 mmol) en dioxano (10 ml). Se calentó la suspensión resultante hasta 90°C durante 3 h, se enfrió hasta 25°C y entonces, se añadió HCl 1 M (200 ml) muy frío (0°C). Se agitó la mezcla a 25°C durante la noche. Se lavó un sólido recogido mediante filtración con EtOH frío (2x25 ml) y éter (50 ml), se secó a 80°C (baño de arena) expuesto a aire durante 4 h dando el compuesto del título (14,0 g, rendimiento del 79%) como un sólido de color blanquecino. EM (ESI de ion pos.) m/z: 309 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₁₈H₁₆N₂O₃ 308.

Ejemplo 26:



1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de bencilo. A una suspensión con agitación de 5-hidroxi-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de bencilo (3380 mg, 11 mmol) en clorobenceno (30 ml) a 10°C bajo nitrógeno se le añadió trimetilaluminio (16 ml, 33 mmol, 2 M en tolueno). La temperatura interna alcanzó los 27°C. A 25°C, se añadió 1,2-epoxi-2-metilpropano (1000 mg, 16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a 25°C, y entonces se diluyó con THF (500 ml). Se enfrió bruscamente la mezcla resultante hasta 10°C, y se añadió sulfato de sodio decahidratado (2 g). Tras 1 h, se añadieron otros 2 g de sulfato de sodio decahidratado. Tras 2 h, se filtró el gel a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc (3x100 ml). Entonces se lavó el filtrado con HCl 1 M ac. (50 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía con 120 g de sílice (EtOAc al 30>90%/hex), dando el compuesto del título (1,11 g, rendimiento del 27%) como un sólido amorfo. EM (ESI de ion pos.) m/z: 381 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₂H₂₄N₂O₄ 380.

Ejemplo 27:



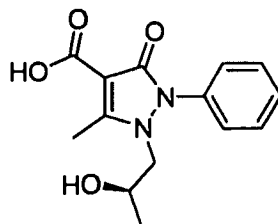
Ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico. Se purgó con argón una disolución con agitación de 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de bencilo (300 mg, 789 µmol) en MeOH (10 ml) durante 10 min. A esta disolución se le añadió Pd/C (40 mg), y se agitó la mezcla durante 3 h bajo un globo de hidrógeno. Se monitorizó la reacción mediante CL-EM. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (220 mg, rendimiento del 96,1%) como un sólido de color blanquecino. EM (ESI de ion pos.) m/z: 291 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₁₅H₁₈N₂O₄ 290.

Los compuestos de los ejemplos 28 y 29 se prepararon usando un protocolo similar al ejemplo 27:

Ejemplo 28:

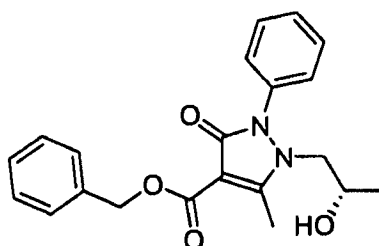
Ácido (S)-1-(2-hidroxipropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico. EM (ESI de ion pos.) m/z: 277 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₁₄H₁₆N₂O₄: 276.

Ejemplo 29:



Ácido (R)-1-(2-hidroxipropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico. EM (ESI de ion pos.) m/z: 277 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₁₄H₁₆N₂O₄: 276.

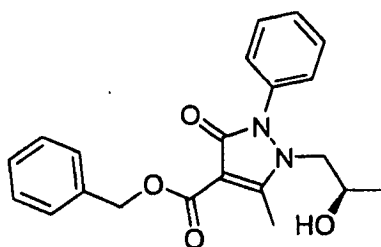
5 Ejemplo 30:



10 Ácido (S)-1-(2-hidroxipropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico. A un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadió 5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de bencilo (3,1 g, 10 mmol), clorobenceno (30 ml) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se añadió el trimetilaluminio (25 ml, 50 mmol) y se retiró el baño de hielo seguido por la adición de (S)-2-metiloxirano (0,87 g, 15 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 h y se enfrió en un baño de hielo con la adición de THF (60 ml). Se añadió sulfato de sodio decahidratado (3 g) a la mezcla con precaución (formación de espuma) y se agitó la mezcla durante 1 h. Se añadió sulfato de sodio (10 g) y se agitó durante 1 h. Se filtró la mezcla a través de Celite, se lavó con cloroformo/isopropanol 4:1 y se concentró el filtrado, se diluyó con cloroformo, se lavó con HCl 1 N y bicarbonato de sodio sat. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/cloroformo, proporcionando el compuesto del título como una espuma (1,5 g). EM (ESI de ion pos.) m/z: 367 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₁H₂₂N₂O₄: 366.

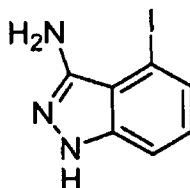
El compuesto del ejemplo 31 se preparó usando un protocolo similar al ejemplo 30.

Ejemplo 31:



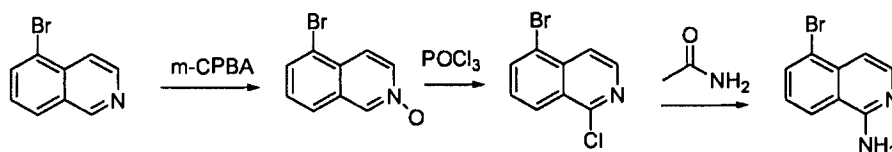
20 (R)-1-(2-hidroxipropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de bencilo.). EM (ESI de ion pos.) m/z: 367 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₁H₂₂N₂O₄: 366.

Ejemplo 32:

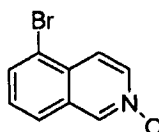


4-Yodo-1H-indazol-3-amina. Se calentó a 110°C una mezcla de 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo (5,040 g, 20 mmol), hidrato de hidracina (10 ml, 319 mmol) y n-butanol (100 ml) durante 5 h y se permitió que se enfriara la mezcla hasta ta. Se repartió la mezcla entre 100 ml de EtOAc y 200 ml de agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc adicional (25 ml) y se combinó con la fase orgánica. Se combinaron las fases orgánicas combinadas y se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (5,25 g). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,79 (s, 1H), 7,34(d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 5,04 (s, 2H).

Esquema 4

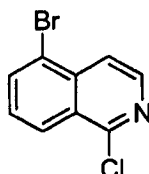


10 Ejemplo 33:



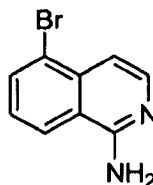
15 N-Óxido de 5-bromoisoquinolina. A una disolución de 5-bromoisoquinolina (10,65 g, 51,19 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml), se le añadió m-CPBA (9,717 g, 56,31 mmol) y se puso la mezcla a reflujo durante 20 h y se permitió que se enfriara hasta ta. Se lavó la mezcla con Na₂SO₃ sat. (75 ml), entonces 3 veces con NaOH 1 N, luego con salmuera. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se cristalizó el residuo en CH₂Cl₂: Et₂O produciendo el compuesto del título como un sólido esponjoso de color blanco (4,58 g). EM (ESI de ion pos.) m/z: 224 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₉H₅BrNO: 224.

Ejemplo 34:



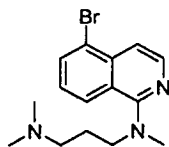
20 5-Bromo-1-cloroisoquinolina. A una disolución de N-óxido de 5-bromoisoquinolina (4,56 g, 20,4 mmol) en 100 ml de CH₂Cl₂, se le añadió oxiclورو de fósforo (4,17 ml, 44,8 mmol) y se calentó la mezcla a 45°C durante 4 h. Se permitió que se enfriara la mezcla y se evaporó. Se añadieron agua y hielo de manera alterna, en porciones y se añadió CH₂Cl₂ a la mezcla. Se hizo que la fase orgánica tuviese pH 14 con NaOH 1 M, y se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se trituró el sólido con metanol y se recogió el compuesto del título como un sólido esponjoso de color blanquecino (3,93 g). EM (ESI de ion pos.) m/z: 242 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₉H₅BrClN: 242.

Ejemplo 35:



30 5-Bromoisoquinolin-1-amina. Se combinaron acetamida (4,9 g, 82 mmol), 5-bromo-1-cloroisoquinolina (1,00 g, 4,1 mmol) y K₂CO₃ (2,8 g, 21 mmol) en un tubo sellado y se calentó la mezcla a 200°C durante 1,5 h. Se permitió que se enfriara la mezcla hasta ta y se suspendió el residuo sólido en 400 ml de agua. Se recogió el sólido de color marrón como el compuesto del título (750 mg). EM (ESI de ion pos.) m/z: 223 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₉H₇BrN₂: 223.

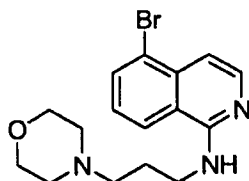
Ejemplo 36:



5-Bromo-N-(3-(dimetilamino)propil)-N-metilisquinolin-1-amina. Se añadió 5-bromo-1-cloroisquinolina (0,2 g, 0,8 mmol) a un vial para microondas, junto con piridina (3 ml, 37 mmol) con barrita de agitación. Entonces se añadió N,N,N"-trimetil-1,3-propanodiamina (0,32 ml, 1 mmol) a la mezcla, mientras se agitaba. Se puso el vial en un microondas de CEM durante 10 minutos a 100°C, mientras que se suministraban 80 vatios de potencia a través de una característica Powermax. Se diluyó la mezcla con DCM y agua y se extrajo la fase orgánica con DCM (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de amino-propil-sílice de ISCO usando MeOH/DCM como eluyente. Esto dio un sólido amorfo de color tostado tras secar a alto vacío, que era el producto del título (65 mg). EM (ESI de ion pos.) m/z: 324 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₁₅H₂₀BrN₃: 322.

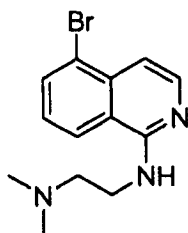
Los compuestos de los ejemplos 37-39 se prepararon usando un protocolo similar al ejemplo 36:

Ejemplo 37:



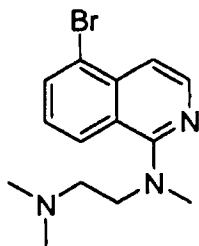
5-Bromo-N-(3-morfolinopropil)isoquinolin-1-amina.

Ejemplo 38:



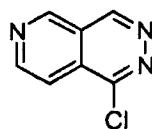
5-Bromo-N-(2-(dimetilamino)etil)isoquinolin-1-amina. EM (ESI de ion pos.) m/z: 294 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₁₃H₁₆BrN₃: 294.

Ejemplo 39:



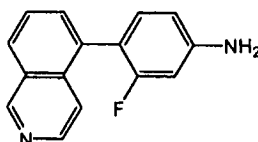
5-Bromo-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilisquinolin-1-amina. EM (ESI de ion pos.) m/z: 310 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₁₄H₁₈BrN₃: 308.

Ejemplo 40:



5 1-Cloropirido[3,4-d]piridazina. Se cargó un matraz con pirido[3,4-d]piridazin-1-ol (0,080 g, 0,54 mmol) (véase Brzezinski, J. Z.; Bzowski, H. B.; Epsztajin, J. Tetrahedron, 1996, 52, 3261-72) y oxibromuro de fósforo (0,62 g, 2,2 mmol) y se calentó a 80°C. 2:30 pm. Todavía se pegaba sólido a las paredes del matraz de modo que se añadieron 3 ml de POCl₃ y se puso a reflujo 4 h y se concentró la mezcla a vacío. Se extinguió la mezcla con hielo y NaHCO₃ sat. y se recogió el sólido de color marrón. El sólido es una mezcla del compuesto del título y 1-bromopirido[3,4-d]piridazina (22 mg). EM (ESI de ion pos.) m/z: 166 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₇H₄ClN₃: 165.

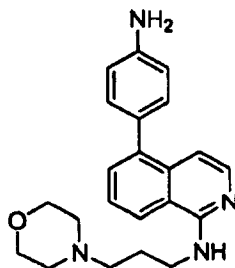
Ejemplo 41:



10 3-Fluoro-4-(isoquinolin-5-il)bencenammina. Se suspendieron 4-bromo-3-fluorobencenammina (2,51 g, 13 mmol) y ácido 5-isoquinolinaborónico (4,23 g, 24 mmol) en tolueno (35 ml) y EtOH (35 ml) y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (812 mg, 0,70 mmol), seguido por carbonato de sodio acuoso al 10% (40 ml). Se equipó el matraz con un condensador de reflujo y se puso en un baño de hielo precalentado (110°C) y se agitó bajo nitrógeno durante 4 horas. Entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se concentró parcialmente, y se diluyó con agua. Se extrajo la fase acuosa con DCM, y se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se purificaron sobre gel de sílice (DCM / MeOH 50: 1 -> 30:1 -> 20:1). Se recogieron las fracciones con producto, se concentraron, y se lavaron con DCM y hexanos. Se secó el sólido restante a alto vacío proporcionando la 3-fluoro-4-(isoquinolin-5-il)bencenammina deseada (2,568 g, 10,78 mmol, pureza del 94%, rendimiento del 82%). EM (ESI de ion pos.) m/z: 497 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₁₅H₁₁FN₂: 239. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 9,30 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 6,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,16 (dt, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,61 (dt, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,56 (dt, J = 11,5 Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,93 (s a, 2H).

El compuesto del ejemplo 42 se preparó usando un protocolo similar al ejemplo 41:

Ejemplo 42:



5-(4-Aminofenil)-N-(3-morfolinopropil)isoquinolin-1-amina.

PRUEBAS BIOLÓGICAS

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

30 Ensayo del receptor c-Met

Clonación, expresión y purificación del dominio cinasa c-Met

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

Purificación alternativa de GST-cMET humano de células de baculovirus

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

- 5 mercaptoetanol 5 mM, glicerol al 10% más inhibidores de proteasa Complete (Roche (n.º 10019600), 1 comprimido por 50 ml de tampón). Se centrifuga la suspensión de células lisadas a 100.000 x g (29.300 rpm) en un rotor de ultracentrifuga de Ti45 de Beckman durante 1 h. Se incuba el sobrenadante con 10 ml de glutatión-Sepharose 4B de Amersham Biosciences (n.º 27-4574-01). Se lleva a cabo la incubación durante la noche en una sala fría (aproximadamente a 8°C). Se vierten la resina y el sobrenadante en una columna desechable de tamaño apropiado y se recoge el flujo a través del sobrenadante. Se lava la resina con 10 volúmenes de columna (100 ml) de tampón de lisis. Se eluye el GST-cMET con 45 ml de glutatión 10 mM (Sigma n.º G-4251) en tampón de lisis. Se recoge la elución como fracciones de 15 ml. Se corren alícuotas de las fracciones de elución en SDS-PAGE (gel de Tris-glicina al 12%, Invitrogen, n.º EC6005BOX). Se tiñe el gel con tinción de azul de Coomassie al 0,25%. Se concentran las fracciones con GST-cMET con un concentrador Vivaspin de 20 ml (n.º VS2002; punto de corte de PM de 10,00) hasta un volumen final menor que 2,0 ml. Se aplica la disolución concentrada de GST-cMET a una columna Superdex 75 16/60 (Amersham Biosciences n.º 17-1068-01) equilibrada con Tris 25 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, mercaptoetanol 10 mM, glicerol al 10%. Se eluye el GST-cMET con una corrida isocrática del tampón anterior, recogiendo el eluyente en fracciones de 1,0 ml. Se corren fracciones con lecturas significativas de DO₂₈₀ en otro gel de Tris-glicina al 12%. Se reúnen los tubos máximos con GST-cMET y se lee la DO₂₈₀ con el tampón de columna enumerado anteriormente como tampón de blanco.

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

		Concentración final
20	a) ATP 100 mM (Sigma n.º A7699)	25 mM
	b) MgCl ₂ 1,0 M (Sigma n.º M-0250)	100 mM
	c) Ortovanadato de sodio 200 mM (Sigma n.º S-6508)	15 mM
	d) Tris-HCl 1,0 M, pH 7,00 (interno)	50 mM
	e) H ₂ O	
	f) GST-cMET	0,2 -0,5 mg/ml
25	Tras incubar, se concentra la disolución en un concentrador Vivaspin de 20 ml hasta un volumen menor que 2,00 ml. Se aplica la disolución a la misma columna Superdex 75 16/60 usada anteriormente tras la nueva equilibración. Se eluye el GST-cMET tal como se describió anteriormente. Se corren las fracciones de elución correspondientes al pico que eluyó en primer lugar en el cromatograma en un gel de Tris-glicina al 12%, como anteriormente, para identificar las fracciones con GST-cMET. Se reúnen las fracciones y se lee la DO ₂₈₀ con el tampón de columna usado como blanco.	

Un tampón de reacción de cinasa se prepara tal como sigue:

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

Cuando se lleva a cabo el ensayo, se añade nuevo:

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

El tampón de HTRF contiene:

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

- 45 Añadir SA-APC nuevo (conjugado de estreptavidina-alofococianina PJ25S Phycolink, Prozyme Inc.) y Eu-PT66 (anticuerpo anti-fosfortirosina marcado con Eu-W1024 PT66, AD0069, lote 168465, Perkin-Elmer Inc.) hasta alcanzar la concentración final:

Eu-PT66 0,1 nM final

SA-APC 11 nM final

Métodos

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

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

2. Preparación de placas de ensayo:

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

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

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

Por 10 ml

15 Disolución madre de gastrina 4 μ M (de 500 μ M a 4 μ M, 125 X) 80 μ l

Disolución madre de ATP 16 μ M (de 1000 μ M a 16 μ M, 62,5 X) 160 μ l

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

20 4. Transferir 5 μ l del producto de reacción al final de 1 h a 80 μ l de tampón de HTRF a una placa negra [Costar n.º 3356], y leer en Discover después de 30 min. de incubación.

Resumen de las condiciones de ensayo:

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

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

Ensayo de autofosforilación basado en células con c-Met

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

enfriado con hielo (GIBCO, n.º 14190-136), entonces se añadió tampón de lisis (60 µl) y se incubaron las células sobre hielo durante 20 min.

Se realizó el ensayo de IGEN tal como sigue: se incubaron previamente perlas de estreptavidina Dynabeads M-280 con anticuerpo anti-HGFR humano biotinilado (240 µl de anticuerpo anti-HGFR humano (R&D Systems, BAF527 o BAF328) a 100 µg/ml + 360 µl de perlas (IGEN n.º 10029 + 5,4 µl de tampón - PBS/BSA al 1%/Tween 20 al 0,1%) rotando durante 30 min. a TA. Se transfirieron perlas de anticuerpos (25 µl) a una placa de 96 pocillos. Se transfirió la disolución de lisado celular (25 µl) añadida y se agitó la placa a TA durante 1 h. Se añadió anti-fosfotirosina 4G10 (Upstate 05-321) (19,7 µl de anticuerpo + 6 ml de PBS1X) (12,5 µl) a cada pocillo, entonces se incubó durante 1 h a TA. Se añadió etiqueta ORI anti-IgG de ratón (ORIGEN n.º 110087) (24 µl de anticuerpo + 6 ml de tampón) (12,5 µl) a cada pocillo, entonces se incubó a TA durante 30 min. Se añadió PBS 1X (175 µl) a cada pocillo y se leyó la electroquimioluminiscencia mediante un IGEN M8. Se analizaron los datos sin procesar usando una ecuación de ajuste de 4 parámetros en XLFit.

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

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

Modelo tumoral

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

Modelos tumorales

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

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

Se han sometido a ensayo los compuestos ejemplificados en el presente documento e inhiben c-Met. Se proporcionan valores de actividad ilustrativos en la siguiente tabla.

Ej.	K _i de cMet (µM)
1	0,021
2	0,028
3	0,056
4	0,073

5	0,085
6	0,142
7	0,156
8	0,252
9	2,382
10	0,373
11	0,047
12	0,062
13	3,288
14	> 20
15	> 6,67
16	1,448

FORMULACIONES

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

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

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, éstos pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando métodos rutinarios.

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

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

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

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) y en gotas adecuadas para la administración al ojo, oído o nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrada de una a cuatro, preferiblemente de una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender hasta el 10% p/p, pero

preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

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

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

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

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en la consecución de las propiedades cosméticas deseadas, puesto que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que probablemente van a usarse en formulaciones de emulsión farmacéuticas es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto lavable, que no mancha y no graseo con consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

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

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

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

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

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

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

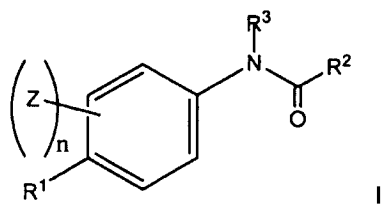
10 Lo anterior es meramente ilustrativo de la invención y no pretende limitar la invención a los compuestos dados a conocer. Se pretende que variaciones y cambios, que son obvios para un experto en la técnica, estén dentro del alcance y la naturaleza de la invención, que se definen en las reivindicaciones adjuntas.

A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de esta invención, y sin apartarse del espíritu y el alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversas utilizaciones y condiciones.

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la siguiente fórmula I

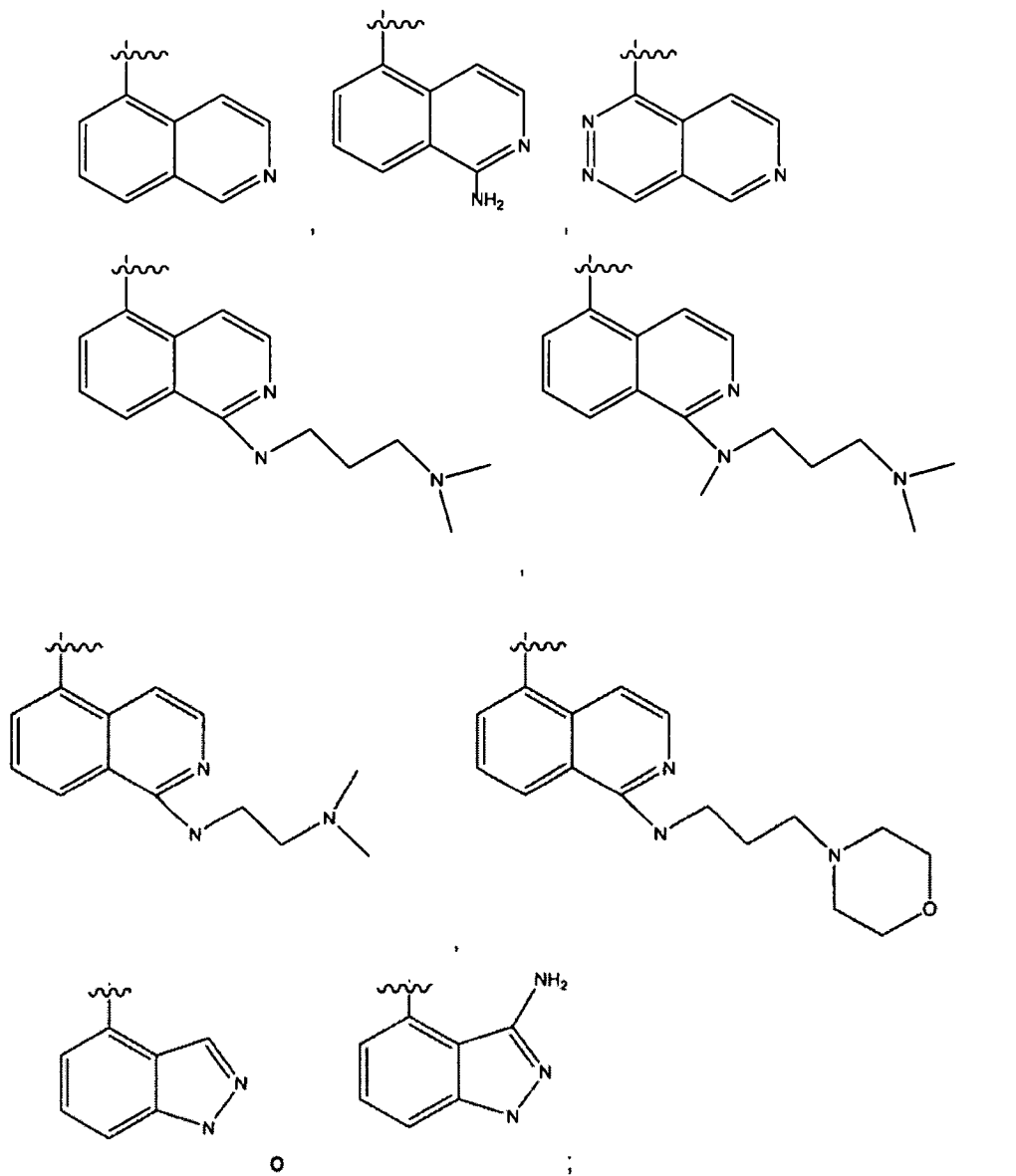


enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo

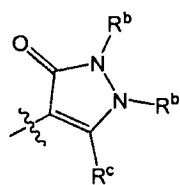
5

en la que

R¹ es



R² es



R^3 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z;

R^b en cada aparición es independientemente alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} o aril C_{6-10} -alquilo C_{1-3} ;

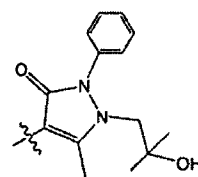
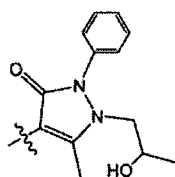
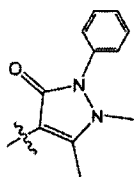
5

R^c es alquilo C_{1-6} ;

Z es un sustituyente opcional seleccionado independientemente en cada aparición de halo, alquilo, alquenilo y alquinilo; y

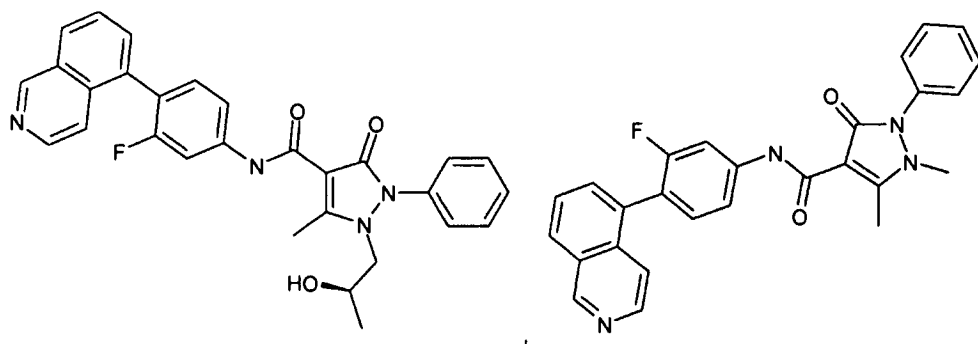
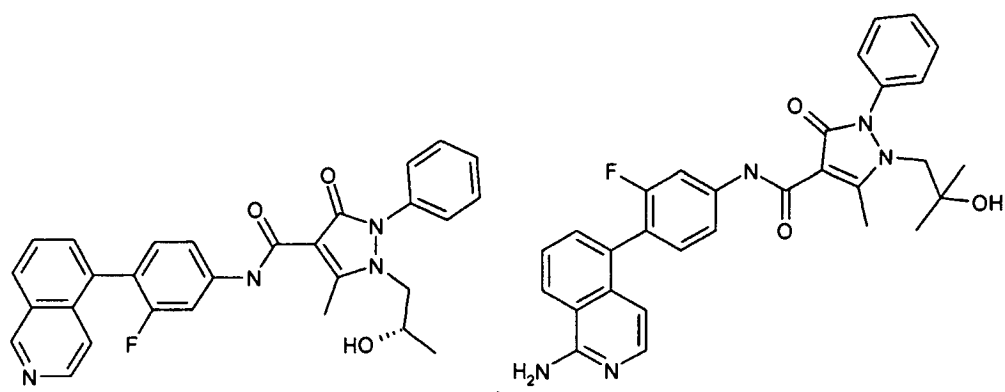
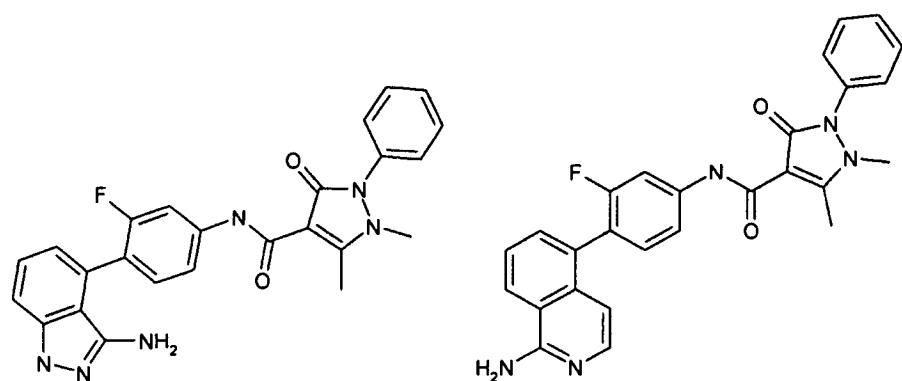
n es un número entero de desde cero hasta tres.

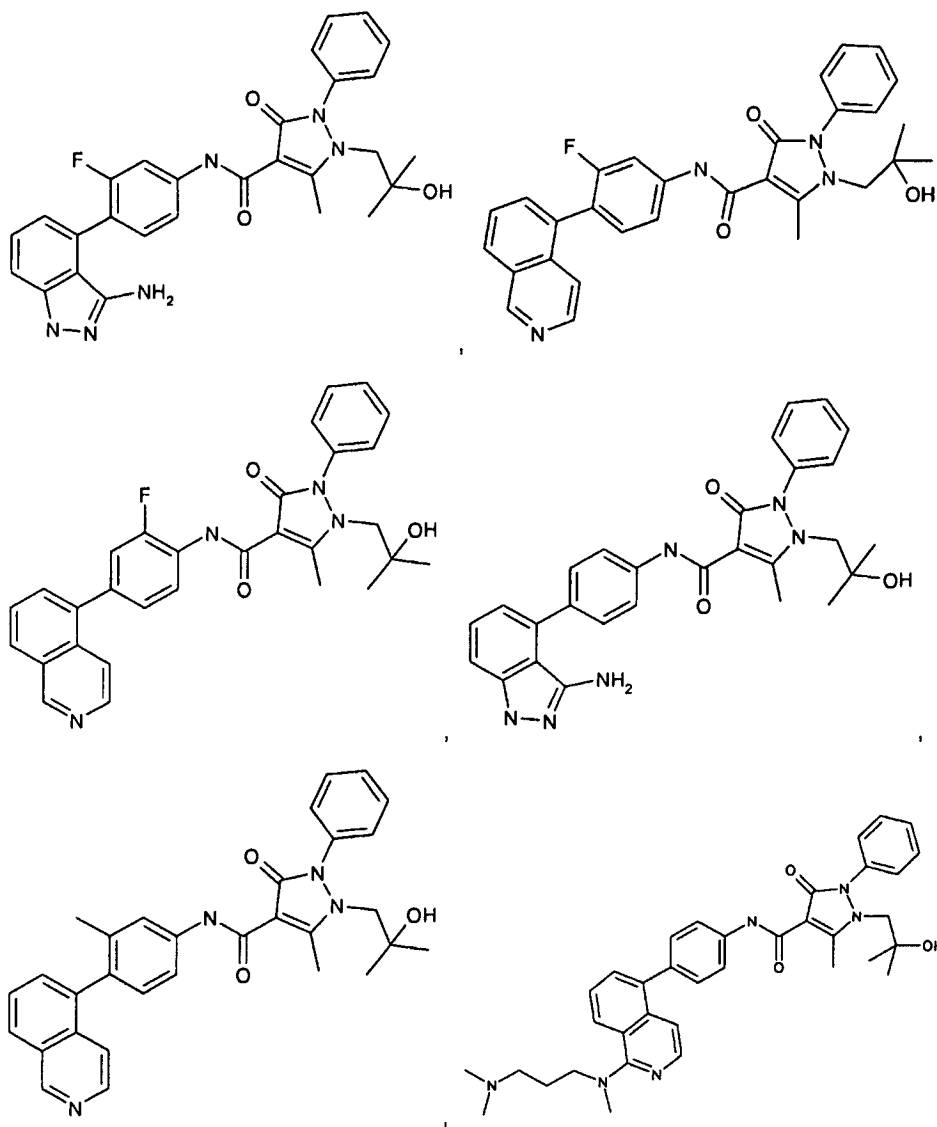
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es

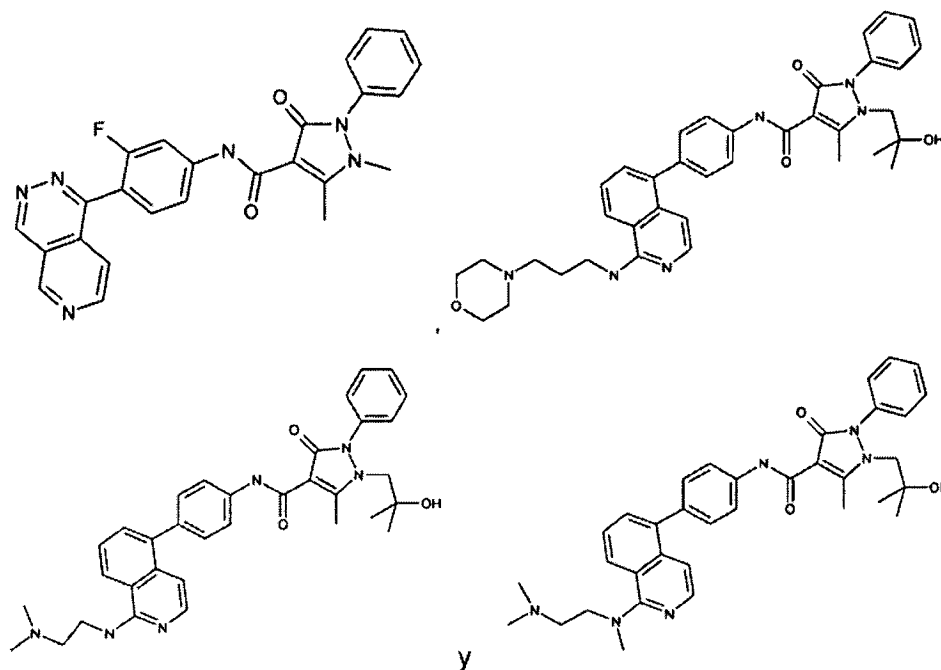


10

3. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de







4. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 1.
5. Compuesto según la reivindicación 1, para uso en: el tratamiento de cáncer en un sujeto; el tratamiento de angiogénesis en un sujeto; el tratamiento de trastornos relacionados con la proliferación en un mamífero; la reducción del flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto; la reducción del tamaño de un tumor en un sujeto; el tratamiento de retinopatía diabética en un sujeto; el tratamiento de inflamación en un mamífero; la inhibición de la activación de células T en un mamífero; el tratamiento de artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica u osteoartritis en un mamífero; el tratamiento de rechazo de trasplante de órganos, trasplante agudo o heteroinjerto u homoinjerto, o inducción de tolerancia al trasplante en un mamífero; el tratamiento de lesión isquémica o por reperfusión, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en un mamífero; o el tratamiento de esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus, hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retardado y enteropatía sensible al gluten, diabetes tipo 1, psoriasis, dermatitis de contacto, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjogren, hipertiroidismo autoinmunitario, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmunitaria, alopecia autoinmunitaria, anemia perniciosa, vitiligo, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre, glomerulonefritis, enfermedad del suero, urticaria, enfermedades alérgicas, asma, fiebre del heno, rinitis alérgica, esclerodermia, micosis fungoide, dermatomiositis, alopecia areata, dermatitis actínica crónica, eccema, enfermedad de Behcet, pustulosis palmoplantar, pioderma gangrenoso, síndrome de Sezary, dermatitis atópica, esclerosis sistémica, morfea o dermatitis atópica en un mamífero.
6. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para: el tratamiento de cáncer en un sujeto; el tratamiento de angiogénesis en un sujeto; el tratamiento de trastornos relacionados con la proliferación en un mamífero; la reducción del flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto; la reducción del tamaño de un tumor en un sujeto; el tratamiento de retinopatía diabética en un sujeto; el tratamiento de inflamación en un mamífero; la inhibición de la activación de células T en un mamífero; el tratamiento de artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica u osteoartritis en un mamífero; el tratamiento de rechazo de trasplante de órganos, trasplante agudo o heteroinjerto u homoinjerto, o inducción de tolerancia al trasplante en un mamífero; el tratamiento de lesión isquémica o por reperfusión, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en un mamífero; o el tratamiento de esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus, hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retardado y enteropatía sensible al gluten, diabetes tipo 1, psoriasis, dermatitis de contacto, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjogren, hipertiroidismo autoinmunitario, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmunitaria, alopecia autoinmunitaria, anemia perniciosa, vitiligo, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre, glomerulonefritis, enfermedad del suero, urticaria, enfermedades alérgicas, asma, fiebre del heno, rinitis alérgica, esclerodermia, micosis fungoide, dermatomiositis, alopecia areata, dermatitis actínica crónica, eccema, enfermedad de Behcet, pustulosis palmoplantar, pioderma gangrenoso, síndrome de Sezary, dermatitis atópica, esclerosis sistémica, morfea o dermatitis atópica en un mamífero.

7. Compuesto para su uso según la reivindicación 5 o uso según la reivindicación 6, para el tratamiento de cáncer en un sujeto, que comprende una combinación con un compuesto seleccionado de los agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y agentes varios.