(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 473 341**

(51) Int. Cl.:

C07D 495/04	(2006.01)	***C07D 498/04***	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)		
A61K 31/4365	(2006.01)		
A61K 31/519	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)		
A61K 31/55	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2006** **E 06842339 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014** **EP 1904504**

(54) Título: **Inhibidores de la señalización del receptor del VEGF y del receptor del HGF**

(30) Prioridad:

20.05.2005 US 683038 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.07.2014

(73) Titular/es:

METHYLGENE INC (100.0%)
7150 rue Frederick Banting
Montreal, QC H4S 2A1 , CA

(72) Inventor/es:

SAAVEDRA, OSCAR, MARIO;
CLARIDGE, STEPHEN, WILLIAM;
ZHAN, LIJIE;
RAEPPEL, FRANCK;
VAISBURG, ARKADII;
RAEPPEL, STEPHANE;
DEZIEL, ROBERT;
MANNION, MICHAEL;
ZHOU, NANCY, Z. y
ISAKOVIC, LJUBOMIR

(74) Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 473 341 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

Inhibidores de la señalización del receptor del VEGF y del receptor del HGF

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la inhibición de la señalización del receptor del VEGF y la señalización del receptor del HGF. Más particularmente, la invención se refiere compuestos para su uso en procedimientos para la inhibición de la señalización del receptor del VEGF y la señalización del receptor del HGF.

Sumario de la técnica relacionada

La angiogénesis es un componente importante de determinados procesos fisiológicos tales como embriogénesis y cicatrización de heridas pero la angiogénesis aberrante contribuye a algunos trastornos patológicos y en particular, al crecimiento tumoral.[1,2] El VEGF-A (factor de crecimiento endotelial vascular A) es un factor clave que estimula la neovascularización (angiogénesis) de los tumores.[3-7] El VEGF induce proliferación y migración de las células endoteliales mediante señalización a través de dos receptores de afinidad, el receptor tirosina cinasa de tipo fms, Flt-1 y el receptor que contiene el dominio de inserción de la cinasa, KDR.[8,9,10]. Estas respuestas de señalización dependen críticamente de la dimerización del receptor y la activación de actividad tirosina cinasa receptora intrínseca (RTK). La unión del VEGF como homodímero unido a disulfuro estimula la dimerización del receptor y la activación del dominio RTK [11]. La actividad cinasa autofosforila los residuos tirosina cinasa citoplasmáticos, que después sirven de sitios de unión para las moléculas implicadas en la propagación de una cascada de señalización. Aunque es probable que se aclaren múltiples vías para ambos receptores, la señalización de KDR es la más estudiada y se ha sugerido una respuesta mitogénica que implica las proteínas cinasa activadas por mitógeno ERK-1 y ERK-2 [12].

La alteración de la vía de señalización del receptor del VEGF es un atractivo agente terapéutico en el cáncer, ya que la angiogénesis es un prerrequisito para todo crecimiento de tumores sólidos y que el endotelio maduro permanece relativamente quiescente (con la excepción del sistema reproductivo femenino y la curación de heridas). Se han examinado numerosos enfoques experimentales a la inhibición de la señalización del VEGF, incluido el uso de anticuerpos neutralizantes [13,14,15], antagonistas del receptor [16], receptores solubles [17], construcciones antisentido [18] y estrategias negativas dominantes [19].

A pesar de lo atractivo de la terapia antiangiogénica únicamente mediante inhibición del VEGF, existen varios problemas que limitan este enfoque. Los niveles de expresión de VEGF pueden elevarse a causa de numerosos estímulos diversos y quizá lo más importante, el estado hipóxico de los tumores producido por la inhibición del VEGFr puede dar lugar a la inducción de factores que por sí mismos estimulen la invasión tumoral y la metástasis de modo que podrían debilitar el impacto de los inhibidores del VEGF como terapéutica para el cáncer [20].

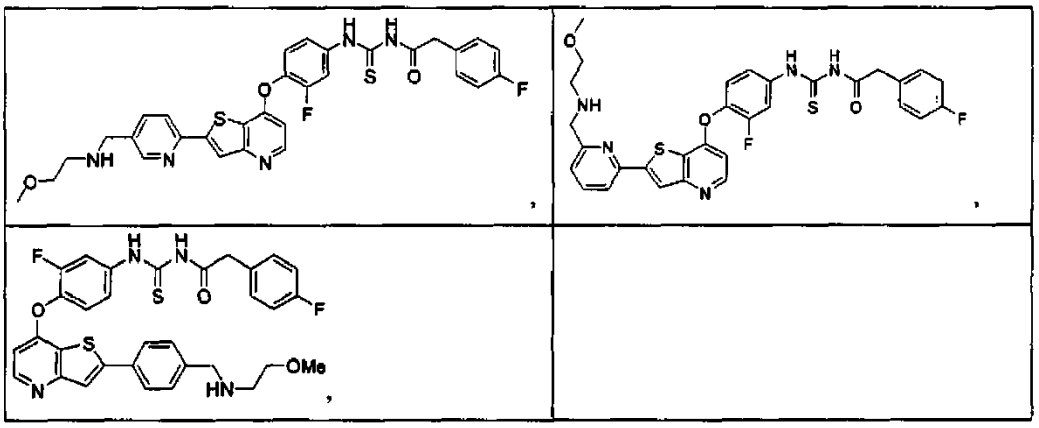
El HGF (factor de crecimiento de los hepatocitos) y el receptor del HGF, c-met, están implicados en la capacidad de las células tumorales para debilitar la actividad de la inhibición del VEGF [20]. Se ha sugerido que el HGF derivado de los fibroblastos estromales que rodean a las células tumorales o expresado por el propio tumor desempeña un papel crucial en la angiogénesis tumoral, la invasión y la metástasis [21,22]. Por ejemplo, el crecimiento invasivo de determinadas células cancerosas se ve espectacularmente aumentado por las interacciones tumor-estroma en las que participa la vía de HGF/c-Met (receptor del HGF) [23,24,25]. El HGF, inicialmente identificado como potente mitógeno de los hepatocitos [26,27] es secretado principalmente por las células estromales y el HGF secretado puede estimular la motilidad e invasión de varias células cancerosas que expresan c-Met de un modo paracrino [28,29,30]. La unión de HGF a c-Met conlleva la fosforilación del receptor y la activación de la vía de señalización Ras/proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), de modo que se potencian los comportamientos malignos de las células cancerosas[30,31]. Además, la estimulación de la propia vía de HGF/c-met puede producir la inducción de la expresión de VEGF, contribuyendo de este modo directamente a actividad angiogénica.[32]

Por tanto, las estrategias o enfoques antiangiogénesis tumoral que se dirigen tanto a la señalización de VEGF/VEGFr como a la vía de señalización de HGF/c-met pueden eludir la capacidad de las células tumorales para superar la inhibición del VEGF solo y pueden representar mejores terapéuticas para el cáncer.

En el presente documento, los autores de la presente invención describen moléculas que son potentes inhibidores del receptor del VEGF KDR y del receptor del HGF c-met.

Breve sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención proporciona compuestos novedosos y compuestos para su uso en procedimientos para tratar enfermedades de proliferación celular. Los compuestos de la invención son inhibidores de actividad tirosina cinasa de proteínas. Preferiblemente los compuestos de la invención son inhibidores de función doble capaces de inhibir tanto la señalización de receptores de VEGF como la señalización de receptores de HGF. De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona nuevos inhibidores de la señalización de receptores de tirosina cinasa de proteínas, tales como por ejemplo de la señalización del receptor del VEGF y la señalización del receptor del HGF, incluyendo el receptor del VEGF KDR y el receptor del HGF c-met.

Se describen en el presente documento compuestos de fórmula A-0 que son útiles como inhibidores de cinasas y por lo tanto, son herramientas de investigación útiles para el estudio del papel de cinasas tanto en estados normales como en estados morbosos. Preferiblemente los compuestos son útiles como inhibidores de la señalización del receptor del VEGF y de la señalización del receptor del HGF y por lo tanto, son herramientas de investigación útiles para el estudio del papel de VEGF y HGF tanto en estados normales como en estados morbosos.

En un segundo aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto que es un inhibidor de cinasa, o un N-óxido, hidrato, solvato o sal de los mismos farmacéuticamente aceptable y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente la invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto que es un inhibidor de la señalización del receptor del VEGF y de la señalización del receptor del HGF, o un N-óxido. Hidrato, solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, la composición comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional.

En un tercer aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento de inhibición de cinasa. Se describe en el presente documento un procedimiento de inhibición de señalización de receptores de VEGF y señalización de receptores de HGF, comprendiendo el procedimiento poner en contacto el receptor con un compuesto de acuerdo con la presente invención, o con una composición de acuerdo con la presente invención. La inhibición de la actividad cinasa de proteínas receptoras, preferiblemente señalización de receptores de VEGF y de HOP puede estar en una célula o en un organismo pluricelular. Si está en un organismo pluricelular, el procedimiento comprende administrar al organismo un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una composición de acuerdo con la presente invención. Preferiblemente el organismo es un mamífero, más preferiblemente un ser humano. En una realización preferida, el procedimiento comprende adicionalmente poner en contacto la cinasa con un agente terapéutico adicional.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto o composición de la invención para usar en un procedimiento de inhibición de actividad proliferativa de una célula. En una realización preferida, el procedimiento comprende adicionalmente poner en contacto la célula con un agente terapéutico adicional.

En un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto o composición de la invención para usar en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad proliferativa celular en un paciente. En una realización preferida, el procedimiento comprende adicionalmente administrar un agente terapéutico adicional.

En un sexto aspecto, la invención proporciona un compuesto o composición de la invención para usar en un procedimiento de inhibición de crecimiento tumoral en un paciente. En una realización preferida, el procedimiento comprende adicionalmente administrar un agente terapéutico adicional.

Lo anterior simplemente resume determinados aspectos de la invención y no se pretende que sea de naturaleza limitante. Estos y otros aspectos y realizaciones se describen más detalladamente más adelante.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La invención proporciona compuestos y compuestos para su uso en procedimientos para inhibir el receptor del VEGF KDR y el receptor del HOP c-met. La invención proporciona además composiciones y compuestos para usar en los procedimientos para el tratamiento de enfermedades y estados patológicos de proliferación celular. La bibliografía de patentes y científica citada en el presente documento establece el conocimiento que está disponible para los expertos en la técnica. Las patentes, solicitudes de patente expedidas y referencias que se citan en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia en la misma medida que si se indicara que cada una de ellas, de forma específica e individual, se incorpora por referencia. En caso de incoherencias, prevalecerá la presente divulgación.

Para los propósitos de la presente invención, se usarán las siguientes definiciones (a no ser que se indique de forma expresa de otro modo):

Las expresiones “inhibidor de la señalización del receptor del VEGF” e “inhibidor de la señalización del receptor del HGF” se usan para identificar un compuesto que tiene una estructura según se define en el presente documento, que puede interaccionar con un receptor del HGF y un receptor del VEGF e inhibir la actividad de HGF y VEGF. En algunas realizaciones preferidas, dicha reducción de la actividad es al menos aproximadamente de un 50%, más preferiblemente, al menos aproximadamente de un 75% y aun más preferiblemente al menos aproximadamente de un 90%.

Por simplicidad, los restos químicos se definen y se hace referencia a los mismos principalmente como restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) No obstante, tales términos también se usan para expresar restos multivalentes correspondientes en las mismas circunstancias estructurales apropiadas evidentes para los expertos en la técnica. Por ejemplo, aunque un resto “alquilo” se refiere por lo general a un radical monovalente (por ejemplo CH_3-CH_2-), en ciertas circunstancias un resto de unión bivalente puede ser “alquilo”, en cuyo caso los expertos en la técnica comprenderán que el alquilo será un radical divalente (por ejemplo, -CH_2-CH_2-), que es equivalente al término “alquileno”. (De igual modo, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se indique que es “arilo”, los expertos en la técnica comprenderán que el término “arilo” se refiere al resto divalente correspondiente, arileno.) Se sobreentiende que todos los átomos tienen sus números de valencia normales para la formación de enlaces (es decir, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O y 2, 4 o 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del S.) En ocasiones, un resto puede definirse como, por ejemplo, $(A)_a$-B-, en el que a es 0 o 1. En tales casos, cuando a es 0, el resto es B- y cuando a es 1, el resto es A-B. Además, una serie de restos divulgados en el presente documento existen en múltiples formas tautoméricas, todas las cuales se pretende que estén incluidas por cualquier estructura tautomérica dada.

El término “hidrocarbilo” se refiere a un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico, cada uno según se define en el presente documento. Se usa un hidrocarbilo “C_0” para hacer referencia a un enlace covalente. Así, “hidrocarbilo C_0-C_3” incluye un enlace covalente, metilo, etilo, etenilo, etinilo, propilo, propenilo, propinilo y ciclopropilo.

El término “alquilo” tal como se emplea en el presente documento, se refiere a grupos alifáticos de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1-8 átomos de carbono y más preferiblemente, 1-6 átomos de carbono, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes. Grupos alquilo preferidos incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo. Un alquilo “C_0” (tal como en “alquilo C_0-C_3”) es un enlace covalente (como hidrocarbilo “C_0”).

El término “alquenilo” tal como se usa en el presente documento significa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada insaturado con uno o más dobles enlace carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 2-8 átomos de carbono y más preferiblemente 2-6 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. Grupos alquenilo preferidos incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

El término “alquinilo” tal como se usa en el presente documento significa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada insaturado con uno o más triples enlace carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 2-8 átomos de carbono y más preferiblemente 2-6 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. Grupos alquinilo preferidos incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Un grupo “alquileno”, “alquenileno” o “alquinileno” es un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo, como se han definido antes en el presente documento, que está situado entre y sirve para conectar, otros dos grupos químicos. Grupos alquileno preferidos incluyen, sin limitación, metileno, etileno, propileno y butileno. Grupos alquenileno preferidos incluyen, sin limitación, etenileno, propenileno y butenileno. Grupos alquinileno preferidos incluyen, sin limitación, etinileno, propinileno y butinileno.

El término “cicloalquilo” tal como se emplea en el presente documento incluye grupos hidrocarbonados cíclicos

saturados y parcialmente insaturados que tienen 3 a 12 carbonos, preferiblemente 3 a 8 carbonos y más preferiblemente 3 a 6 carbonos, en el que el grupo cicloalquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido. Grupos cicloalquilo preferidos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término “heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido antes en el presente documento, en el que uno o más átomos de carbono en la cadena están reemplazados por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH, N-alquilo, SO, SO_2, SO_2NH o $NHSO_2$.

Un grupo “arilo” es un resto aromático C_6-C_{14} que comprende uno a tres anillos aromáticos, que está opcionalmente sustituido. Preferiblemente, el grupo arilo es un grupo arilo C_6-C_{10}. Grupos arilo preferidos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antracenilo y fluorenilo. Un grupo “aralquilo” o “arilalquilo” comprende un grupo arilo unido de forma covalente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales puede, independientemente, estar opcionalmente sustituido o no sustituido. Preferiblemente, el grupo aralquilo es alquil(C_1-C_6)arilo(C_6-C_{10}), incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo.

Un grupo “heterociclilo” o “heterocíclico” es una estructura de anillo que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 átomos, en la que uno o más átomos están seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, SO y SO_2. El grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido en carbono en una o más posiciones. El grupo heterocíclico también está, independientemente, opcionalmente sustituido en nitrógeno con alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo. Grupos heterocíclico preferidos incluyen, sin limitación, epoxi, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo y morfolino. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico está condensado con un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo. Ejemplos de tales heterociclos condensados incluyen, sin limitación, tetrahidroquinolina y dihidrobenzofurano. Excluidos de forma específica del alcance de este término están los compuestos en los que un átomos de O o S de anillo sea adyacente a otro átomo de O o S.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a grupos que tienen 5 a 14 átomos de anillo, preferiblemente 5, 6, 9 o 10 átomos de anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a tres heteroátomos por anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. El término “heteroarilo” también pretende incluir grupos monocíclicos y bicíclicos. Por ejemplo, un grupo heteroarilo puede ser pirimidinilo, piridinilo, bencimidazolilo, tienilo, benzotiazolilo, benzofuranilo e indolinilo. Un grupo “heteroaralquilo” o “heteroarilalquilo” comprende un grupo heteroarilo unido de forma covalente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales está, de forma independiente, opcionalmente sustituido o no sustituido. Grupos heteroalquilo preferidos comprenden un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo heteroarilo que tiene 5, 6, 9, o 10 átomos de anillo. Excluidos de forma específica del alcance de este término están los compuestos en los que tienen átomos de O y/o S de anillo adyacentes. Ejemplos de grupos heteroaralquilo preferidos incluyen piridilmetilo, piridiletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, tiazolilmetilo y tiazoliletilo. Excluidos de forma específica del alcance de este término están los compuestos que tienen átomos de O y/o átomos de S anulares adyacentes.

Por simplicidad, la referencia a un heterociclilo o heteroarilo “C_n-C_m” significa un heterociclilo o heteroarilo que tiene de “n” a “m” átomos de anillo, donde “n” y “m” son números enteros. así, por ejemplo, un heterociclilo C_5-C_6 es un anillo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo, e incluye pirrolidinilo (C_5) y piperidinilo (C_6); heteroarilo C_6 incluye, por ejemplo, piridilo y pirimidilo.

Un grupo “arileno,” “heteroarileno” o “heterociclileno” es un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, como se ha definido en el presente documento antes, que está posicionado entre y sirve para conectar otros dos grupos químicos.

Heterociclilos y heteroarilos preferidos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, piridotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo; piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo,1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Tal como se emplea en el presente documento, cuando un resto (por ejemplo, cicloalquilo, hidrocarbilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, urea, etc.) se describe como "opcionalmente sustituido" significa que el grupo tiene opcionalmente de uno a cuatro, preferiblemente de uno a tres, más preferiblemente uno o dos, sustituyentes no hidrógeno. Sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, halo, hidroxi, oxo (por ejemplo, un -CH- de anillo sustituido con oxo es un grupo -C(O)-), nitro, halohidrocarbilo, hidrocarbilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, amino, acilamino, alquilcarbamoílo, arilcarbamoílo, aminoalquilo, acilo, carboxi, hidroxialquilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonilo, aciloxi, ciano y ureido. Sustituyentes preferidos, que en sí mismos no están adicionalmente sustituidos (a no ser que se indique lo contrario) son:

(a) halo, hidroxi, ciano, oxo, carboxi, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino,

(b) alquilo C_1-C_5 o alquenilo o arilalquilo, imino, carbamoílo, azido, carboxamido, mercapto, hidroxi, hidroxialquilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, alcoxicarbonilo C_1-C_8, ariloxicarbonilo, acilo C_2-C_8, acilamino C_2-C_8, alquiltio C_1-C_8, arilalquiltio, ariltio, alquilsulfinilo C_1-C_8, arilalquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo C_1-C_8, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, *N*-alquilcarbamoílo C_{13}-C_6, *N*,*N*-dialquilcarbamoílo C_2-C_{15}, cicloalquilo C_3-C_7, aroílo, ariloxi, éter arilalquílico, arilo, arilo condensado con un cicloalquilo o heterociclo u otro anillo arilo, heterociclo C_3-C_7, heteroarilo C_5-C_{14}, o cualquiera de estos anillos condensado con un cicloalquilo, heterociclilo o arilo, estando cada uno de los anteriores además opcionalmente sustituido con uno o más restos listados en (a), anterior; y

(c) $-(CH_2)_8-NR^{30}R^{31}$, en el que s es de 0 (en cuyo caso el nitrógeno está directamente unido al resto que está sustituido) a 6 y R^{30} y R^{31} son cada uno independientemente hidrógeno, ciano, oxo, carboxamido, amidino, hidroxialquilo C_1-C_8, alquilarilo C_1-C_3, aril-alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, alcoxicarbonilo C_1-C_8, ariloxicarbonilo, aril-alcoxicarbonilo C_1-C_3, acilo C_2-C_8, alquilsulfonilo C_1-C_8, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, aroílo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo, estando cada uno de los anteriores además opcionalmente sustituido con uno o más restos listados en (a), anterior; o

R^{30} y R^{31} tomados junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales están opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de (a), anterior.

Sustituyentes especialmente preferidos en grupos alquilo incluyen halógeno, hidroxi, alcoxi y alquilamina.

Sustituyentes especialmente preferidos en grupo de anillo, tales como arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, incluyen halógeno, alcoxi y alquilo.

Un "halohidrocarbilo" es un resto hidrocarbilo en el que de uno a todos los hidrógenos han sido reemplazados por uno o más halo.

El término "halógeno" o "halo" tal como se emplea en el presente documento se refiere a cloro, bromo, flúor, o yodo. Tal como se emplea en el presente documento, el término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo o arilcarbonilo. El término "acilamino" se refiere a un grupo amida unido en el átomo de nitrógeno (es decir, R-CO- NH-.) El término "carbamoílo" se refiere a un grupo amida unido en el átomo de carbono carbonilo (es decir, NH_2-CO-). El átomo de nitrógeno de un sustituyente acilamino o carbamoílo está adicionalmente sustituido. El término "sulfonamido" se refiere a un sustituyente sulfonamida unido por cualquiera del átomo de azufre o el átomo de nitrógeno. El término "amino" pretende incluir NH_2, alquilamino, arilamino y grupos amino cíclicos. El término "ureido" tal como se emplea en el presente documento se refiere a un resto urea sustituido o no sustituido.

El término "radical" tal como se usa en el presente documento significa un resto químico que comprende uno o más electrones desapareados.

Un resto que está sustituido es aquel en el que uno o más hidrógenos han sido reemplazados independientemente por otro sustituyente químico. Como ejemplo no limitante, fenilos sustituidos incluyen 2-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo y 2-fluoro-3-propilfenilo. Como otro ejemplo no limitante, n-octilos sustituidos incluyen 2,4-dimetil-5-etil-octilo y 3-ciclopentil-octilo. En esta definición están incluidos metilenos ($-CH_2-$) sustituidos con oxígeno para formar carbonilo (-CO-).

Un resto "no sustituido" como se ha definido antes (por ejemplo, cicloalquilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, etc.) significa que el resto que se ha definido antes no tiene ninguno de los sustituyentes opcionales para los que la definición del resto (anterior) los proporciona en caso contrario. Así, por ejemplo, aunque un "arilo" incluye fenilo y fenilo sustituido con un halo, "arilo no sustituido" no incluye fenilo sustituido con un halo.

Ejemplos de cinasas que están inhibidas por los compuestos y composiciones descritas en el presente documento y contra las que los procedimientos descritos en el presente documento son útiles incluyen, pero no se limitan a, c-Met y KDR.

Dependiendo de la afección particular, o enfermedad particular, a tratarse, pueden estar presentes en las composiciones de esta invención agentes terapéuticos adicionales, que podrían administrarse normalmente para tratar esa afección. En otras palabras, los compuestos de esta invención pueden administrarse como el agente farmacéutico exclusive o en combinación con uno o más agentes terapéuticos (farmacéuticos) adicionales donde la combinación no causa ningún efecto adverso inaceptable. Esto puede ser de relevancia particular para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer. En este caso, el compuesto de esta invención se puede combinar con agentes citotóxicos conocidos, inhibidores de transducción de señales, o con otros agentes anticancerígenos, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Como se usa en el presente documento, agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad particular, o afección particular, se conocen como “apropiados para la enfermedad, o afección, que se está tratando”. Como se usa en el presente documento, "agentes terapéuticos adicionales" se desea para incluir agentes quimioterapéuticos y otros agentes antiproliferativos.

Por ejemplo, agentes quimioterapéuticos u otros agentes anti-proliferativos se pueden combinar con los compuestos de esta invención para tratar enfermedad proliferativa o cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, SAHA, MS-275, MG0103 y aquellos descritos en los documentos WO 2006/010264, WO 03/024448, WO 2004/069823, US 2006/0058298, US 2005/0288282, WO 00/71703, WO 01/38322, WO 01/70675, WO 03/006652, WO 2004/035525, WO 2005/030705, WO 2005/092899 y agentes desmetilantes que incluyen, pero no se limitan a, 5-aza-dC, Vidaza y Decitabina y aquellos descritos en los documentos US 6.268.137, US 5.578.716, US 5.919.772, US 6.054.439, US 6.184.211, US 6.020.318, US 6.066.625, US 6.506.735, US 6.221.849, US 6.953.783, US 11/393380 y PCT/US2006/001791.

En otra realización de la presente invención, por ejemplo, los agentes antiterapéuticos y otros agentes antiproliferativos se pueden combinar con los compuestos de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, otras terapias de agentes anticancerígenos que se pueden usar en combinación con los agentes de la invención de la presente invención e incluyen cirugía, radioterapia (en solo algunos ejemplos, radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar unos pocos), terapia endocrina, taxanos (taxol, taxotere etc.), derivados de platino, modificadores de respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF), agentes dirigidos a receptores de TRAIL, por nombrar unos pocos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos) y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados, incluyendo, paro no limitados a, fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, Ciclofosfamida, Melfalán, Ifosfamida), antimetabolitos (Metotrexato, Pemetrexed etc.), antagonistas de purinas y antagonistas de pirimidinas (6-Mercaptopurina, 5-Fluorouracilo, Citarabilo, Gemcitabina), venenos del huso mitótico (Vinblastina, Vincristina, Vinorrelbina, Paclitaxel), podofilotoxinas (Etopósido, Irinotecán, Topotecán), antibióticos (Doxorrubicina, Bleomicina, Mitomicina), nitrosoureas (Carmustina, Lomustina), iones inorgánicos (Cisplatina, Carboplatina), inhibidores del ciclo celular (inhibidores de cinesina mitótica KSP, inhibidores CENP-E e inhibidores de CDK), enzimas (Asparraginasa) y hormonas (Tamoxifeno, Leuprolida, Flutamida y Megestrol), Gleevec(TM), adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida. Agentes antiangiogénicos (Avastina y otros). Inhibidores de cinasa (Imatinib (Gleevec), Sutent, Nexavar, Erbitux, Herceptina, Tarceva, Iressa y otros). Agentes que inhiben o activan rutas de cáncer tales como las rutas de mTOR, rutas de HIF (factor inducido de hipoxia) y otros. Para una discusión más exhaustiva de terapias de cáncer actualizadas véanse, http://www.nci.nih.gov/, una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA en http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm y The Merck Manual, decimoctava edición 2006, los contenidos completos de la cual se incorporan por la presente por referencia.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes anticancerígenos citotóxicos. Ejemplos de tales agentes se pueden encontrar en la 13ª edición del Merck Index (2001) Estos agentes incluyen, pero no a modo de limitación, asparraginasa, bleomicina, carboplatina, carmustina, clorambucilo, cisplatina, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina (adriamicina), epirrubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazina, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros fármacos citotóxicos adecuados para usar con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, aquellos compuestos reconocidos para usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, tales como aquellos por ejemplo en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (novena edición, 1996, McGraw-Hill). Estos agentes incluyen, de ninguna manera como limitación, aminoglutetimida, L-asparraginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodeoxicitidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodeoxiuridina, 5-fluorodeoxiuridina monofosfato, fludarabina fosfato, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

Otros agentes anticancerígenos citotóxicos adecuados para usar en combinación con los compuestos de la

invención también incluyen principios citotóxicos recientemente descubiertos tales como oxaliplatina, gemcitabina, capecitabina, epotilona y sus derivados naturales o sintéticos, temozolomida (Quinn et al., J. Clin. Oncology 2003, 21 (4), 646-651), tositumomab (Bexxar), trabedectina (Vidal et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3181) y los inhibidores de la proteína del eje cinesina Eg5 (Wood et al., Curr. Opin. Pharmacol. 2001, 1.370-1.377).

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con otros inhibidores de transducción de señales. De particular interés son los inhibidores de transducción de señales, que tienen como objetivo la familia de EGFR, tales como EGFR, HER-2 y HER-4 (Raymond et al., Drugs 2000, 60 (supl.1), 15-23; Harari et al., Oncogene 2000,19 (53), 6102-6114) y sus ligandos respectivos. Ejemplos de tales agentes incluyen, de ninguna manera como limitación, terapias de anticuerpos tales como Herceptina (trastuzumab), Erbitux (cetuximab) y pertuzumab. Ejemplos de tales terapias incluyen también, de ninguna manera como limitación, inhibidores de cinasas de moléculas pequeñas tales como ZD-1839/Iressa (Baselga et al., Drugs 2000, 60 (supl. 1), 33-40), OSI-774/Tarceva (Pollack et al. J. Pharm. Exp. Ther. 1999, 291(2), 739-748), CI-1033 (Bridges, Curr. Med. Chem. 1999, 6, 825-843), GW-2016 (Lackey et al., 92nd AACR Meeting, Nueva Orleans, 24-28 de marzo, 2001, resumen 4582), CP-724,714 (Jani et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3122), HKI-272 (Rabindran et al., Cancer Res. 2004, 64, 3958-3965) y EKB-569 (Greenberger et al., 11th NCI-EORTC-AACR Symposium on New Drugs in Cancer Therapy, Amsterdam, 7-10 de noviembre, 2000, resumen 388).

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con otros inhibidores de transducción de señales que tienen como objetivo cinasas de receptores de las familias de dominios cinasa fraccionados (VEGFR, FGFR, PDGFR, flt-3, c-kit, c-fms y similares) y sus ligandos respectivos. Estos agentes incluyen, de ninguna manera como limitación, anticuerpos tales como Avastina (bevacizumab). Estos agentes también incluyen, de ninguna manera como limitación, inhibidores de moléculas pequeñas tales como STI-571/Gleevec (Zvelebil, Curr. Opin. Oncol., Endocr. Metab. Invest. Drugs 2000, 2(1), 74-82), PTK-787 (Wood et al., Cancer Res. 2000, 60(8), 2178-2189), SU-11248 (Demetri et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3001), ZD-6474 (Hennequin et al., 92nd AACR Meeting, Nueva Orleans, 24-28 de marzo, 2001, resumen 3152), AG-13736 (Herbst et al., Clin. Cancer Res. 2003, 9, 16 (supl. 1), resumen C253), KRN-951 (Taguchi et al., 95th AACR Meeting, Orlando, Fla, 2004, resumen 2575), CP-547,632 (Beebe et al., Cancer Res. 2003, 63, 7301-7309), CP-673,451 (Roberts et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 3989), CHIR-258 (Lee et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 2130), MLN-518 (Shen et al., Blood 2003, 102, 11, resumen 476) y AZD-2171 (Hennequin et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 4539).

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con inhibidores de la ruta de transducción de señales de Raf/MEK/ERK (Avruch et al., Recent Prog. Horm. Res. 2001, 56, 127-155), o la ruta de PKB (akt) (Lawlor et al., J. Cell Sci. 2001, 114, 2903-2910). Estos incluyen, de ninguna manera como limitación, PD-325901 (Sebolt-Leopold et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 4003) y ARRY-142886 (Wallace et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 3891).

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con inhibidores de histona deacetilasas. Eejmplos de tales agentes incluyen, de ninguna manera como limitación, suberoilanilida de ácido hidroxámico (SAHA), LAQ-824 (Ottmann et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3024), LBH 589 (Beck et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3025), MS-275 (Ryan et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 2452), FR-901228 (Piekarz et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3028) y MGCD0103 (document US 6.897.220).

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con otros agentes anticancerígenos tales como inhibidores de proteasoma e inhibidores de m-TOR. Estos incluyen, de ninguna manera como limitación, bortezomib (Mackay et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3109) y CCI-779 (Wu et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 3849). Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros agentes anticancerígenos tales como inhibidores de topoisomerasas, incluyendo pero no limitados a camptotecina.

Esos agentes adicionales se pueden administrar por separado de la composición que contiene compuestos, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación individual, mezclarse conjuntamente con el compuesto de esta invención en una composición individual. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden presentarse simultáneamente, secuencialmente o en un periodo de tiempo uno respecto del otro que resultaría en la actividad deseada de los agentes.

La cantidad tanto del compuesto como del agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y del

modo de administración particular.

En esas composiciones, que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención pueden actuar sinérgicamente.

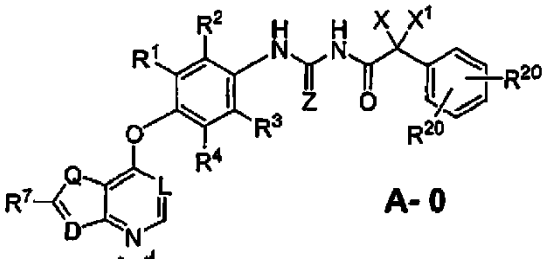
A lo largo de la memoria descriptiva, se identifican realizaciones preferidas de uno o más sustituyentes químicos. Además, se prefieren combinaciones de realizaciones preferidas.

Además, los compuestos excluidos de un género particular cualquiera de compuestos (por ejemplo, por medio de una cláusula de condición) se pretende que estén excluidos del alcance de la invención en su totalidad, incluyendo los de otros géneros divulgados, a no ser que expresamente se indique lo contrario.

COMPUESTOS

En un primer aspecto, la invención proporciona los compuestos de la reivindicación 1, que son inhibidores de señalización de receptores de VEGF y se señalización de receptores de HGF.

Se describen compuestos representados por la formula A-0:



A- 0

y N-óxidos, hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

Z es O o S;

X y X^1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6, halo, ciano y nitro, donde el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido;

R^1, R^2, R^3 y R^4 están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, trihalometilo, -OR^{17}, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6 o alquinilo C_2-C_6, donde alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6, están opcionalmente sustituidos;

Q es O S, NH, N(alquilo C_1-C_6), o N-Y-(arilo);

D es CR^{11}, o N;

L es N, o CR, donde R es H, halo, -CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, o alquinilo C_2-C_6, donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos; y

R^7 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6, -C(=O)NR^9R^{10}, -C(=O)(arilo), -C(=O)(heterociclilo), -C(=O)(heteroarilo), -Y-(arilo), -Y-(heterociclilo), -Y-(heteroarilo), -S-arilo, -S-alquilo C_1-C_6, -SO-alquilo C_1-C_6, -SO_2-alquilo C_1-C_6, -Y-NR^9R^{10}, -$SO_2NR^9R^{10}$ o -CO_2R^9, donde el alquilo C_1-C_6, arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno de forma independiente opcionalmente sustituidos;

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6, -Y-(cicloalquilo), -Y-(arilo), -Y-(heterociclilo), -Y-(heteroarilo), -Y-O-Y^1-O-R^{11}, -Y^1-C_2-R^{11} y -Y-O-R^{11}, donde el alquilo C_1-C_6, cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos, o

R^9 y R^{10} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo C_5-C_9 o un anillo heteroarilo, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido;

Y es un enlace o es -$(C(R^{11})(H))_t$-, donde t es un número entero de 1 a 6;

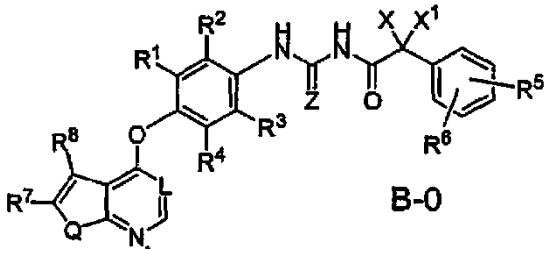
Y^1 es -$(C(R^{11})(H))_t$-;

R^{11} en cada aparición es independientemente H o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido,

cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, trihalometilo, OR^{17}, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos y

cada R^{17} es un alquilo C_1-C_6 seleccionado independientemente, donde dicho alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido.

Se describen compuestos representados por la fórmula B-0



B-0

y N-óxidos, hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

Z es O o S;

X y X^1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6, halo, ciano, o nitro, donde alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 y alquilo C_2-C_6, donde alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos;

Q es O, S, NH, N(alquilo C_1-C_6), o N-Y-(arilo);

L es N, o CR, donde R es halo, -CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, o alquinilo C_2-C_6, donde alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos; y

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_6, -C(=O)NR^9R^{10},-C(=O)(arilo), -C(=O)(heterociclilo), -C(=O)(heteroarilo), -Y-(arilo), -Y-(heterociclilo), -Y-(heteroarilo), -Y-NR^9R^{10}, -$SO_2NR^9R^{10}$ y CO_2R^9, donde alquilo C_1-C_6, arilo, heterociclilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos;

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6, -Y-(cicloalquilo), -Y-(arilo), -Y-(heterociclilo), -Y-(heteroarilo), -Y-O-Y^1-O-R^{11}, -Y^1-CO_2-R^{11} y Y-O R^{11}, donde alquilo C_1-C_6, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos, o

R^9 y R^{10} se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo C_5-C_9 o un anillo heteroarilo, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, halo y alquilo C_1-C_6, donde alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido;

Y es un enlace o es -$(C(R^{11})(H))_t$-, donde t es un número entero desde 1 hasta 6;

Y^1 es -$(C(R^{11})(H)_t$- y

R^{11} en cada aparición es independientemente H o alquilo C_1-C_6

En un segundo aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto que es un inhibidor de cinasa, o un N-óxido, hidrato, solvato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, la invención proporciona sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto que es un inhibidor de señalización de receptores de VEGF y de señalización de receptores de HGF. O un N-óxido, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, la composición comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional.

En un tercer aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en un procedimiento de inhibición de cinasa,

comprendiendo el procedimiento poner en contacto la cinasa con un compuesto de acuerdo con la presente invención, o con una composición de acuerdo con la presente invención. Se describe en el presente documento un procedimiento de inhibición de señalización de receptores de VEGF y señalización de receptores de HGF, comprendiendo el procedimiento poner en contacto el receptor con un compuesto de acuerdo con la presente invención, o con una composición de acuerdo con la presente invención. La inhibición de actividad cinasa de proteínas del receptor, preferiblemente señalización de receptores de VEGF y de receptores de HGF, puede ser en una célula o en un organismo pluricelular. Si es en un organismo pluricelular, el procedimiento comprende administrar al organismo un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una composición de acuerdo con la presente invención. Preferiblemente, el organismo es un mamífero, más preferiblemente un ser humano. En una realización preferida, el procedimiento comprende adicionalmente poner en contacto la cinasa con un agente terapéutico adicional.

Los datos presentados en el presente documento demuestran los efectos inhibidores de los inhibidores de VEGF y HGF de la invención. Estos datos conducen a esperar, razonablemente, que los compuestos de la invención sean útiles no solo para la inhibición de la señalización del receptor del VEGF y la señalización del receptor del HGF, sino también como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer y crecimiento tumoral.

Los compuestos se nombraron usando Chemdraw Ultra, versión 6.0.2 o versión 8.0.3, que están disponibles de Cambridgesoft.com, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140, Namepro versión 5.09, que está disponible de ACD labs, 90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H, 3V9, Canadá, o derivaban de los mismos.

ESQUEMAS DE SÍNTESIS Y PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

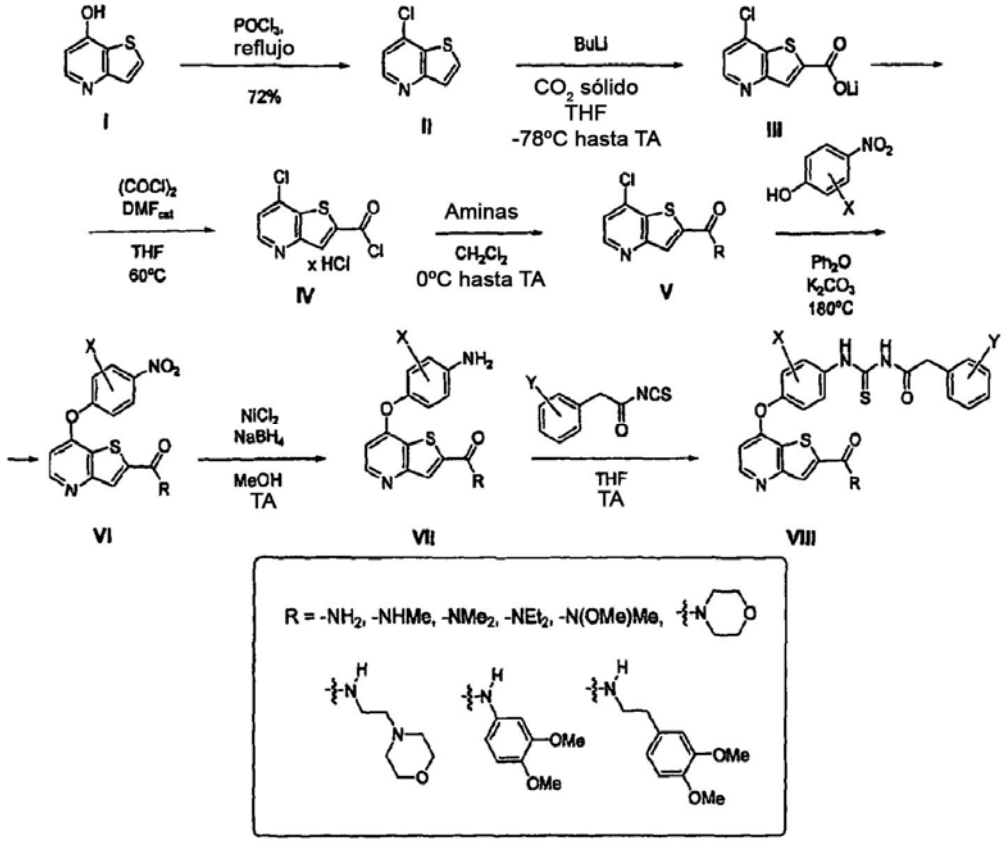
Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción o los ejemplos ilustrados a continuación utilizando procedimientos conocidos por un experto con conocimientos medios de la técnica. Estos esquemas sirven para ejemplificar algunos procedimientos que se pueden usar para preparar los compuestos de la invención. Un experto en la técnica reconocerá que se pueden usar otros procedimientos de síntesis generales. Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de componentes de partida que están disponibles de forma comercial. Se pueden realizar cualquier tipo de sustituciones a los componentes de partida para obtener los compuestos de la invención de acuerdo con procedimientos que son bien conocidos para los expertos en la técnica.

I. Síntesis (esquemas generales)

Se pueden preparar compuestos basados en tieno[3,2-b]piridina de fórmula A-0 de acuerdo con los procedimientos ilustrados en el esquema A. Así, se convierte tieno[3,2-b]piridin-7-ol (I), tras tratamiento con $POCl_3$, en el cloruro II. El tratamiento de este material con una base fuerte tal como *n*-BuLi seguido por una adición de dióxido de carbono proporciona el carboxilato III que se usa sin purificación en la etapa siguiente, proporcionando el cloruro de acilo IV (presumiblemente como sal clorhidrato) tras su reacción con cloruro de oxalilo. El cloruro de acilo IV se usa para la etapa siguiente, también sin purificación posterior: tras su reacción con diferentes aminas primarias y secundarias, el compuesto IV se convierte en una diversidad de amidas V primarias y secundarias que se pueden derivatizar seguidamente a través una sustitución del átomo de cloro en el anillo de piridina.

Así, la reacción de V con 4-nitrofenoles sustituidos en un disolvente de alta temperatura de ebullición, tal como difenil éter, en presencia de una base tal como carbonato potásico, produjo los derivados nitro VI que seguidamente se reducen a las aminas VII después de tratamiento con una mezcla de $NiCl_2/NaBH_4$ (u otros reaccionantes convencionales). Las aminas VII también se pueden usar para la etapa siguiente sin purificación posterior y tras el tratamiento con isotiocianatos de 2-fenilacetilo, proporcionan fenilacetiltioureas VIII que tienen sustituyentes amido tales como las mostradas en el esquema A.

Esquema A

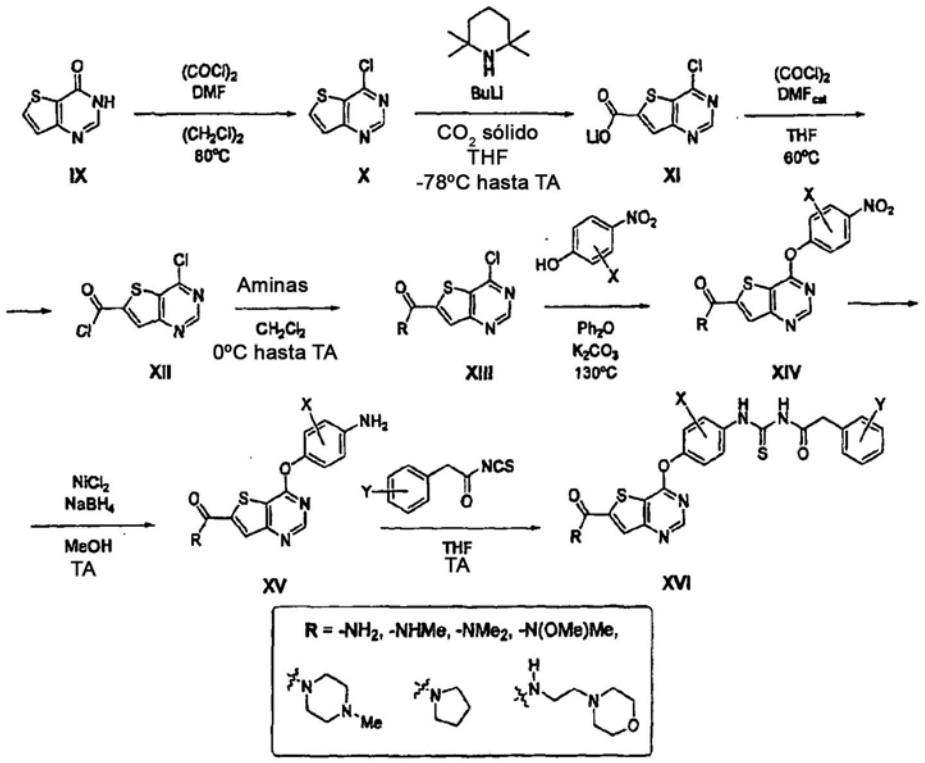


Los sustituyentes X e Y (hasta tres, iguales o distintos en cada uno de los anillos benceno indicados) se seleccionan independientemente de halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, ciano, nitro, hidroxi, amino, alquilamino C_1-C_6.

Los compuestos basados tieno[3,2-d]pirimidina de fórmula A-0 se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos ilustrados en el esquema B. Así, se convierte tieno[3,2-d]pirimidin-7-ol (IX) tras el tratamiento con $POCl_3$ en el cloruro X. El tratamiento de este material con una base fuerte tal como tetrametilpiperiduro de litio (LiTMP) generado *in situ* seguido por la adición de dióxido de carbono proporciona el carboxilato XI que se usa sin purificación en la etapa siguiente, proporcionando el cloruro de ácido XII (presumiblemente como una sal clorhidrato) tras su reacción con cloruro de oxalilo. El cloruro de acilo XII que reacciona con diferentes aminas primarias y secundarias se convierte en una diversidad de amidas XIII primarias y secundarias que se derivatizan posteriormente mediante una sustitución del átomo de cloro en el anillo de pirimidina.

Así, la reacción de XIII con 4-nitrofenoles sustituidos en un disolvente de alta temperatura de ebullición tal como difenil éter en presencia de una base tal como carbonato potásico, produjo los derivados nitro XIV que se reducen seguidamente a las aminas XV tras el tratamiento con una mezcla de $NiCl_2/NaBH_4$ (u otros reaccionantes convencionales. Las aminas XV tras el tratamiento con isotiocianatos de 2-fenilacetilo proporcionan las fenilacetiltioureas XVI que tienen sustituyentes amido tal como los mostrados en el esquema B.

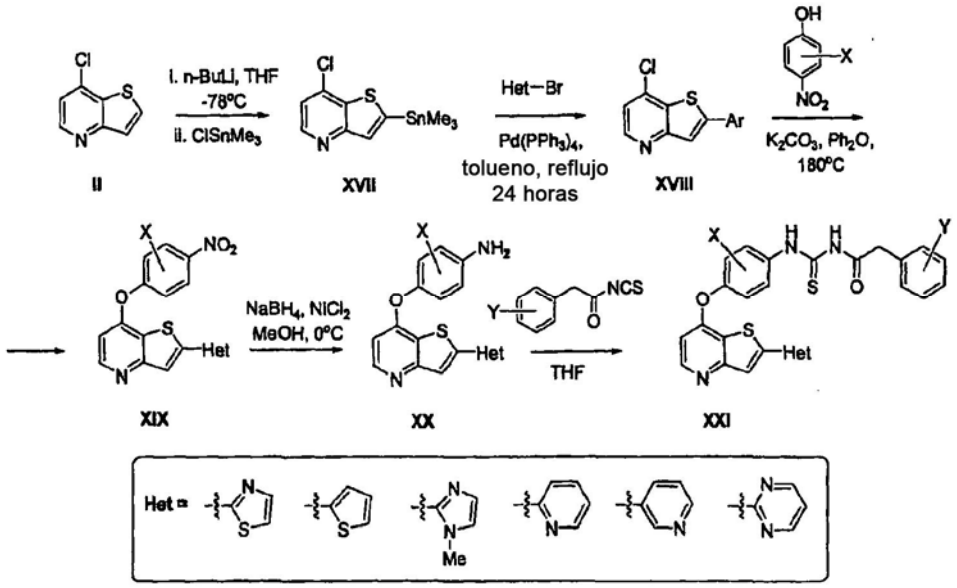
Esquema B



Los sustituyentes X e Y (hasta tres, iguales o distintos en cada uno de los anillos benceno indicados antes) se seleccionan independientemente de halo, alquilo C_1-C_6 alcoxi C_1-C_6, ciano, nitro, hidroxi, amino, alquilamino C_1-C_6.

Las fenilacetilureas basadas en tieno[3,2-b]piridina de fórmula A-0 que tienen sustituyentes heteroarilo en lugar de restos amido se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos ilustrados en el esquema C. Así, el tratamiento del cloruro II con una base fuerte tal como *n*-BuLi seguido por una adición de cloruro de trimetilestaño (o tributilestaño) proporciona el derivado de trimetilestannilo (o tributilestannilo) XVII. Este material que reacciona con diferentes bromuros de heteroarilo en presencia de un catalizador de Pd (reacción de acoplamiento de Stille o reacciones de un tipo similar) produce las tienopiridinas XVIII sustituidas con heteroarilo que pueden derivatizarse seguidamente mediante una sustitución del átomo de cloro en el anillo de piridina.

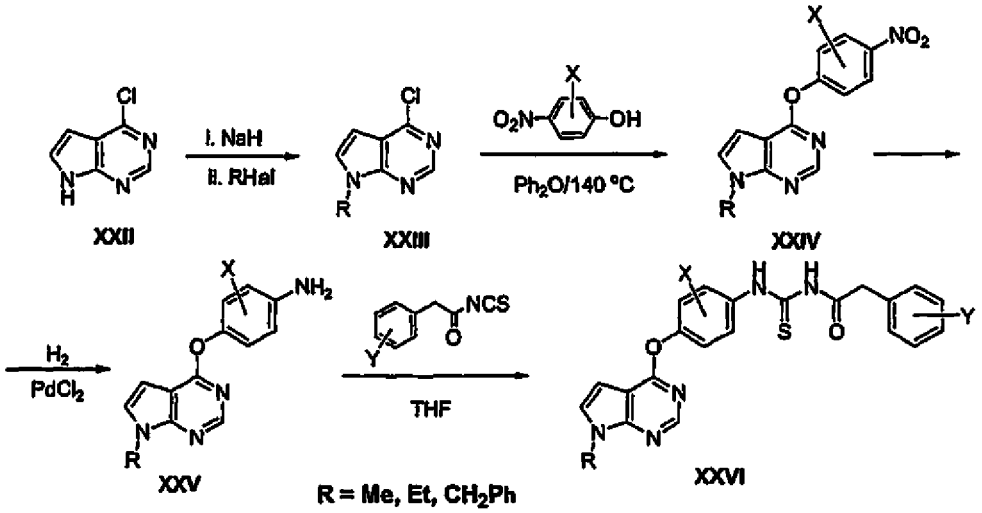
Esquema C



Los sustituyentes X e Y (hasta tres, iguales o distintos en cada uno de los anillos benceno indicados antes) se seleccionan independientemente de halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, ciano, nitro, hidroxi, amino, alquilamino C_1-C_6

Así, la reacción de XVIII con 4-nitrofenoles sustituidos en un disolvente de alta temperatura de ebullición tal como difenil éter en presencia de una base tal como carbonato potásico, produjo los derivados nitro XIX que se reducen seguidamente a las aminas XX tras el tratamiento con una mezcla de $NiCl_2/NaBH_4$ (u otros reaccionantes convencionales. Las aminas XX se podían usar para la etapa siguiente sin purificación posterior y tras el tratamiento con isotiocianatos de 2-fenilacetilo proporcionan las fenilacetiltioureas XXI que tienen sustituyentes heteroarilo tales como los mostrados en el esquema C. Los heteroarilos mostrados en el esquema B, a su vez, pueden tener sustituyentes adicionales ejemplificados (pero no limitados) a alquilos, aminas, alquilamino, aminoalquilos, alcoxialquilos, hidroxialquilos, alquilsulfonilalquilos, etc.- conocidos en la técnica de los grupos funcionales solubilizadores.

Esquema D

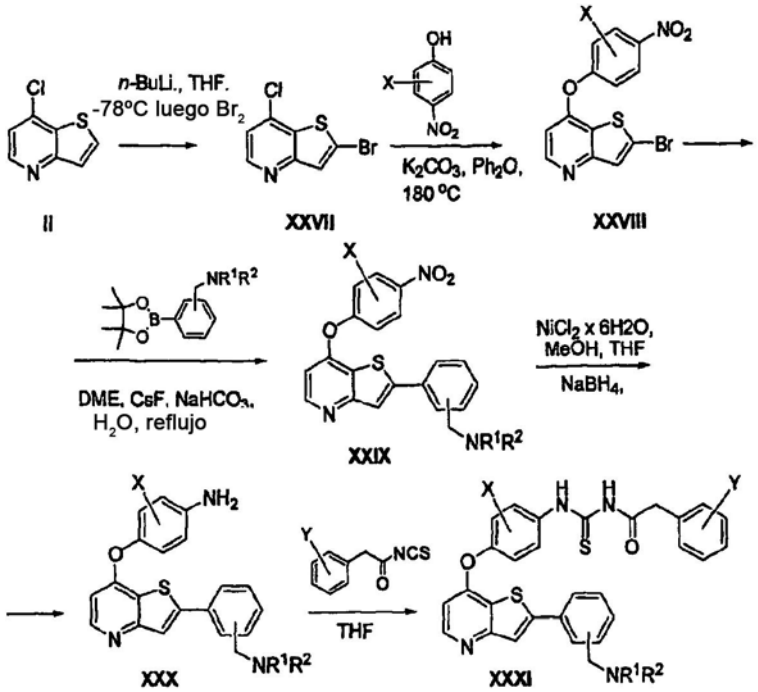


Los sustituyentes X e Y (hasta tres, iguales o diferentes en cada uno de los anillos benceno indicados) se seleccionan independientemente de halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C, ciano, nitro, hidroxi, amino, alquilamino C_1-C_6.

Se pueden preparar compuestos basados en pirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula B-0 se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos ilustrados en el esquema D. El tratamiento de la 4-cloro-7H-pirrolo[2,3d]pirimidina (XXII) con

un haluro de alquilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio proporciona los cloruros alquilados XXIII que reaccionan con 4-nitrofenoles sustituidos en un disolvente de punto de ebullición alto, tal como éter difenílico en presencia de una base tal como carbonato de cesio, produjo los derivados de nitro XXIV reducidos a las aminas XXV tras hidrogenación (o tratamiento con agentes reductores convencionales). Las aminas XXV que reaccionan con isotiocianatos de 2-fenilacetilo proporcionan las fenilacetiltioureas XXVI que llevan los sustituyentes de alquilo sustituyentes tal como los mostrados en el esquema D.

Esquema E

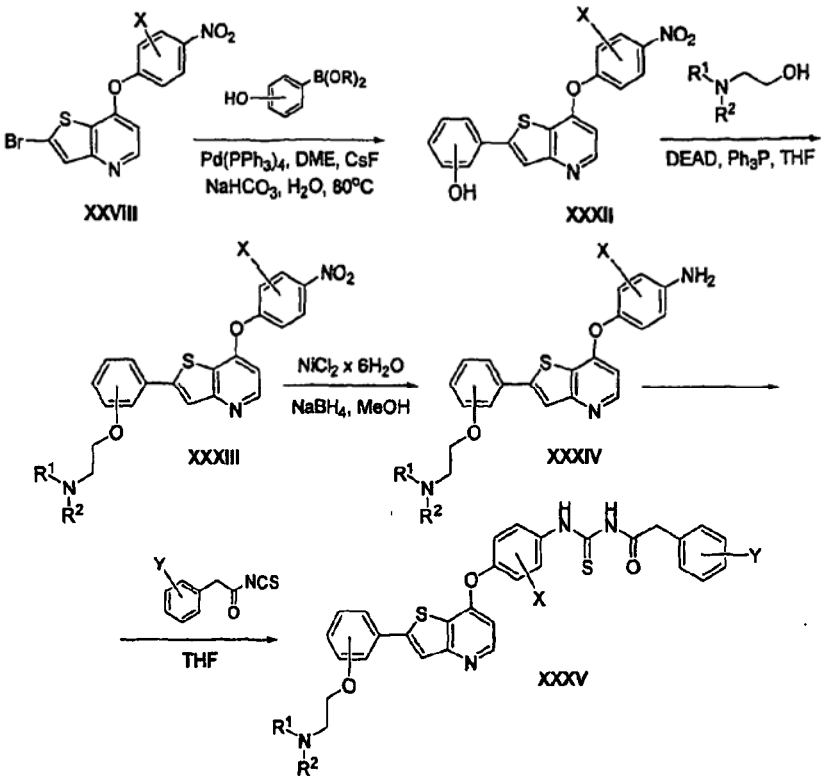


R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo, alcoxi, aminoalquilo, etc.
R^1 y R^2 pueden estar unidos juntos formando un anillo carbocíclico o heterocíclico

Los sustituyentes X e Y (hasta tres, iguales o diferentes en cada uno de los anillos benceno indicados) se seleccionan independientemente a partir de halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, ciano, nitro, hidroxi, amino, alquilamino C_1-C_6.

Se pueden preparar fenilacetilureas basadas en tieno[3,2-b] piridina de fórmula A-0 que tienen sustituyentes arilo de acuerdo con procedimientos ilustrados en el esquema E. Así, el cloruro II, tras la litiación y posterior bromación, se convierte en el bromuro XXVII que al reaccionar con 4-nitrofenoles sustituidos produce el compuesto XXVII elaborado. Este material se puede usar para reacciones tipo Suzuki (y similares) con una diversidad de ácidos aril bóricos (o boratos), en particular, con los funcionalizados con grupos básicos, proporcionando así los compuestos XXIX. La reducción de XXIX con una mezcla de $NiCl_2NaBH_4$ (u otros reaccionantes convencionales) proporciona las aminas XXX. Estas últimas, tras el tratamiento con isotiocianatos de 2-fenilacetilo proporcionan las fenilacetiltioureas XXXI que tienen sustituyentes arilo tales como las mostradas en el esquema E.

Esquema F



R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo, alcoxi, aminoalquilo, etc. R^1 y R^2 pueden estar unidos juntos formando un anillo carbocíclico o heterocíclico

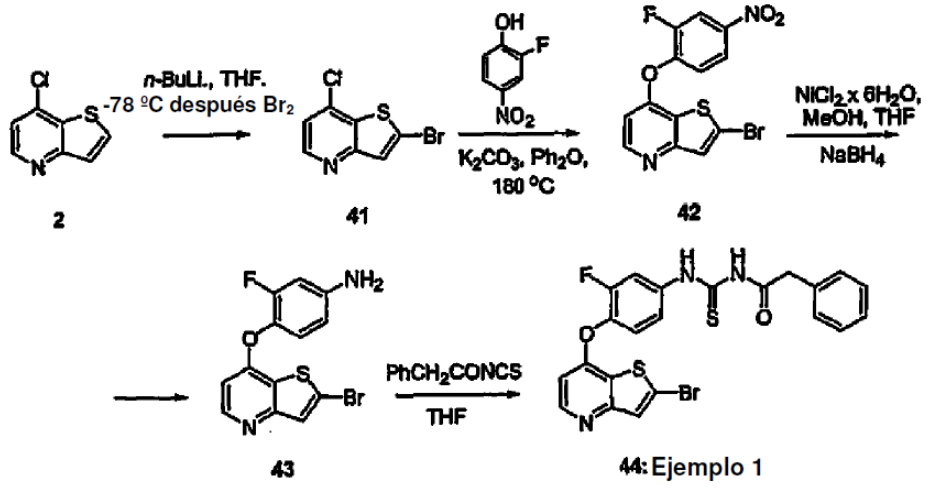
Los sustituyentes X e Y (hasta tres, iguales o distintos en cada uno de los anillos benceno indicados antes) se seleccionan independientemente de halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, ciano, nitro, hidroxi, amino, alquilamino C_1-C_6.

Los bromuros XXVIII también se pueden usar para reacciones de tipo Suzuki (y similares) con una diversidad de ácidos hidroxifenil bóricos (boratos), para formar compuestos fenólicos XXXII. Estos fenoles que reaccionan con diferentes alcoholes (reacción de Mitsunobu), en particular funcionalizados con grupos básicos, proporcionan compuestos XXXIII. La reducción de XXXIII con una mezcla de $NiCl_2/NaBH_4$ (u otros reaccionantes convencionales) proporciona aminas XXXIV que, tras el tratamiento con isitiocianatos de 2-fenilacetilo proporcionan las fenilacetiltioureas XXXV que tienen los sustituyentes arilo tales como los mostrados en el esquema F.

II. Ejemplos específicos

Aquellos ejemplos que no están abarcados por las reivindicaciones adjuntas se dan solamente para propósitos comparativos.

Esquema 1



N-(4-(2-Bromotieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (44)

EJEMPLO 1

Etapa 1. 2-Bromo-7-clorotieno[3,2-b]piridina (41)

A una solución agitada del cloruro 2 (10,12 g, 5,59 mmol) en THF seco (200 ml) a -78 ºC se añadió n-BuLi (24 ml, 76,7 mmol, solución 2,5 M en hexanos) y la suspensión resultante se agitó durante 15 minutos. Se añadió lentamente bromo (18,9 g, 120 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min, se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (9:1 EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe 41 (10,5 g, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,62 (d, *J* = 5,09 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 5,09 Hz, 1H).

Etapa 2. 2-Bromo-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina (42)

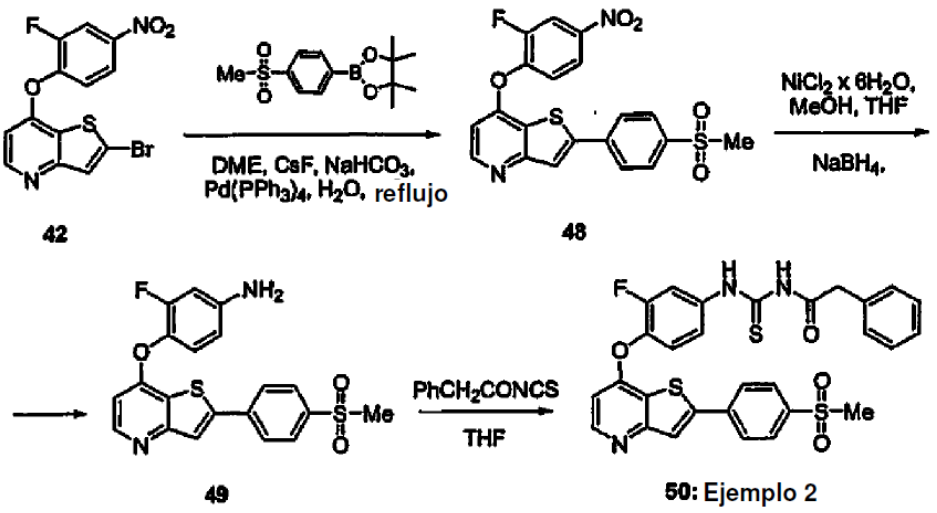
Una mezcla del bromuro 41 (5,1 g, 20,5 mmol), carbonato potásico (5,65 g, 4 mmol) y 2-fluoro-4-nitrofenol (4,82 g, 30,7 mmol) se calentó a 190 ºC en difenil éter (25 ml) durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, esto se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc:hexano, 3:1) proporcionando el compuesto del epígrafe 42 como un sólido amarillo (5,4 g, 71% de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm):8,55 (d, *J*= 5,28 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J*= 2,5 y 10,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (t, *J* = 8,4 Hz), 6,99 (d, *J*= 5,47 Hz, 1H).

Etapas 3 - 4. 1-(4-(2-Bromotieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (44)

A una solución del compuesto nitro 42 (100 mg, 0,27 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml) se añadió $SnCl_2$ x $2H_2O$ (76,99 mg, 1,5 eq., 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución concentrada de hidróxido amónico. El extracto de EtOAc se recogió y las fracciones acuosas se reunieron y se lavaron con DCM. El extracto de DCM se reunió con el extracto de AcOEt, la mezcla se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó formando la amina 43 (92 mg, 100%), que se usó sin purificación posterior.

A una solución de la amina 43 (92 mg, 0,27 mmol) en THF (10 ml) se añadió isotiocianato de bencilo (72 mg, 1,5 eq., 0,407 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc 7:3 hasta MeOH:EtOAc 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe 44 como un sólido blanco (28 mg, 20% de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,48 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,55 - 8,52 (m, 1H), 8,01 (d, *J*= 11,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,45 - 7,19 (m, 5H), 6,73 (d, *J*= 5,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H). EM (m/z): 519,2/520,2 (M+H).

Esquema 2



EJEMPLO 2

N-(3-Fluoro-4-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (50)

Etapa 1. 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)tieno[3,2-b]piridina (48)

A una solución de 42 (461 mg, 1,3 mmol, esquema 1) en DME (4 ml) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (500 mg, 2,5 mmol), CsF (391 mg, 3,8 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (72 mg, 63 µmol) y $NaHCO_3$ (315 mg, 3,8 mmol) previamente disuelto en H_2O (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se llevó a reflujo durante 2 horas. El DME se eliminó a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó formando un residuo que se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc/hexano, 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe 48 (97 mg, 18% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^{1}H (DMSO) δ (ppm): 8,63 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,49 (d-d, *J* = 2,7 Hz, 1H),8,33 (s, 1H), 8,22-8,19 (m, 2H), 8,16 (s, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,75 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,77-7,58 (m, 2H), 7,58-7,50 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), EM (m/z): 444,8 (M+H).

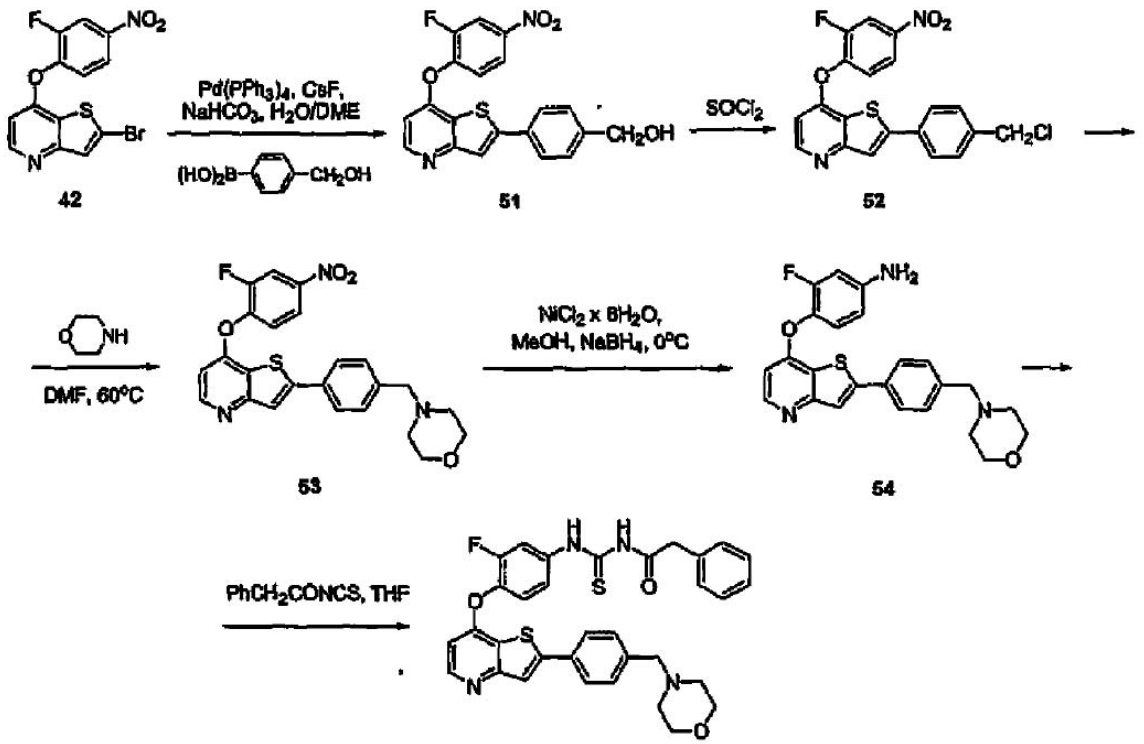
Etapa 2. 3-Fluoro-4-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)bencenamina (49)

El compuesto nitro 48 (97 mg, 2 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (7 ml) y MeOH (15 ml); se añadió $NiCl_2$ x $6H_2O$ (130 mg, 0,5 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 ºC. A la mezcla enfriada se añadió $NaBH_4$ (42 mg, 1,1 mmol) en varias porciones. La reacción se agitó durante 20 min y se inactivó con HCl 2 M. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se trató con solución concentrada de hidróxido amónico (pH 10) y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc) proporcionando el compuesto del epígrafe 49 (46,7 mg, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^{1}H (DMSO) δ (ppm): 8,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 10 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), EM (m/z): 414,8 (M+H).

Etapa 3. *N*-(3-Fluoro-4-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (50)

A una solución de 49 (46,7 mg, 0,1 mmol) en THF seco (5 ml), se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (40 mg, 0,2 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 30 minutos. El THF se eliminó a presión reducida y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente hexano/EtOAc (1:1), proporcionando el compuesto del epígrafe 50 (35,4 mg, 53% de rendimiento). RMN de ^{1}H (DMSO) δ (ppm): 12,49 (s, 1H),11,85 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,4Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,63-7,52 (m, 5H), 7,34 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 6,71 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,82 (s ancho, 2H), 3,27 (s, 3H) EM (m/z) 592,0 (M^+).

Esquema 3



55: Ejemplo 3

EJEMPLO 3

1-(3-Fluoro-4-(2-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (55)

Etapa 1. (4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)fenil)metanol (51).

A una solución de 42 (1,0 g, 2,71 mmol) en DME seco (20 ml) se añadió ácido 4-(hidroximetil)fenilbórico (823 mg, 5,4 mmol), $NaHCO_3$ (682 mg, 8,13 mmol), CsF (820 mg, 5,4 mmol) y agua (10 ml) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo en nitrógeno durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se eliminó el DME a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc y la solución orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo sólido resultante se trituró con Et_2O proporcionando el compuesto del epígrafe 51 como un sólido blanco (880 mg, 82% de rendimiento). EM (m/z): 397,1 (M+H).

Etapa 2. 2-(4-(Clorometil)fenil)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina (52).

Se suspendió el alcohol 51 (880 mg, 2,22 mmol) en $SOCl_2$ (10 ml) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 1 hora, se enfrió y se vertió cuidadosamente sobre hielo/agua. Se formó un precipitado que se recogió por filtración, se lavó con más agua fría y se secó al vacío proporcionando el compuesto del epígrafe 52 (919 mg, 100% de rendimiento), que se usó sin purificación posterior. EM (m/z): 415,1(100%) (M+H), 417,1 (36%) (M+H).

Etapa 3. 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridina (53)

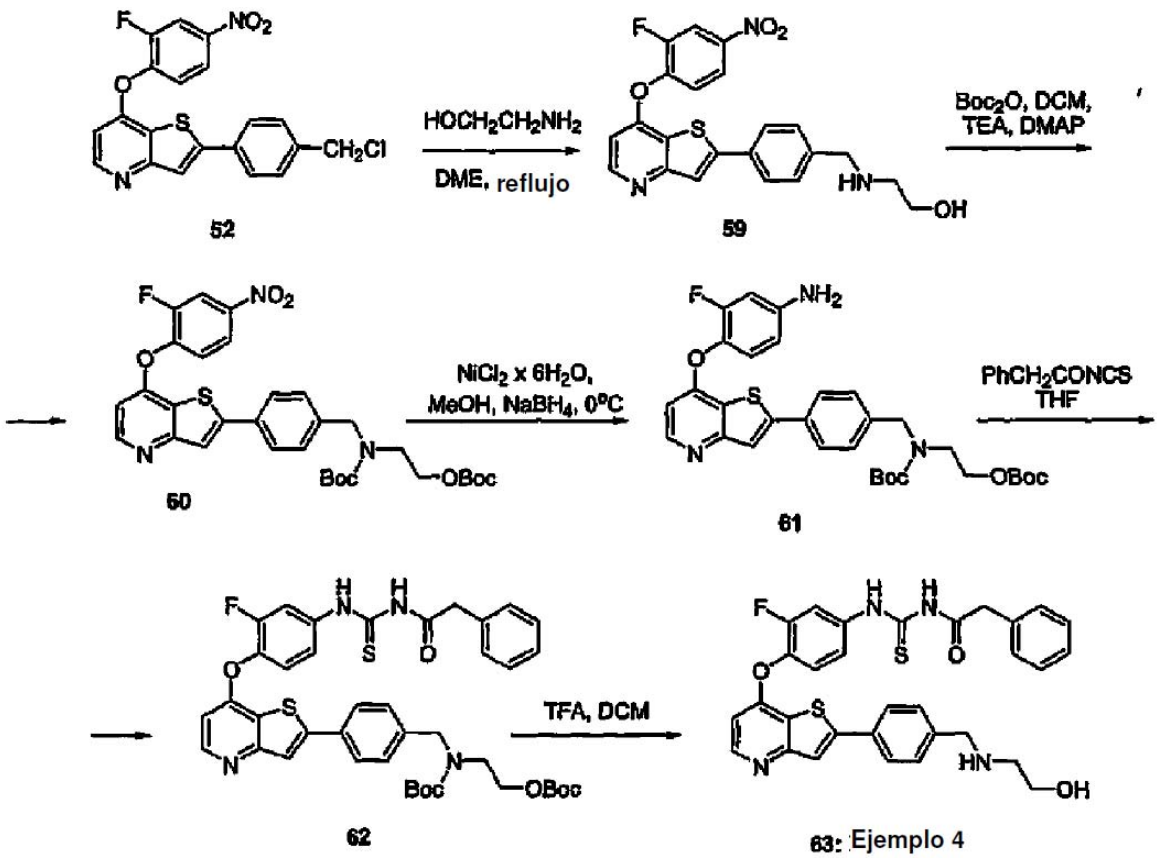
A una suspensión de 52 (823 mg, 1,82 mmol) en DMF (10 ml) se añadió morfolina (317 mg, 3,65 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 4 horas a 60 ºC, el disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido residual se trituró con EtOAc y se recogió por filtración. Este se lavó adicionalmente con EtOAc hasta que no se observó color en el filtrado, formando el compuesto del epígrafe 53 (800 mg, 94% de rendimiento), que se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 8,57 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 2,7 y 10,4 Hz, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 8,02 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,50 (m, 2H).

Etapa 4. 1-(3-Fluoro-4-(2-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (55)

A una solución de 53 (1,1 g, 2,37 mmol) en MeOH (20 ml) y THF (20 ml) a 0 ºC se añadieron $NiCl_2$ x $6H_2O$ (1,12 g, 4,73 mmol) y $NaBH_4$ (350 mg, 9,48 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora, se eliminaron los disolventes a presión reducida y el residuo sólido resultante se disolvió en HCl 1 M. Esta solución se basificó con hidróxido amónico acuoso concentrado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el sólido resultante se trituró con Et_2O proporcionando la amina 54 como un sólido blanco (1,02 g, 100% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

A una suspensión de la amina 54 (1,02 g, 2,34 mmol) en THF (10 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (622 mg, 3,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc:MeOH, 95:5) proporcionando el compuesto del epígrafe 55 como un polvo amarillo (288 mg, 12% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm):12,48 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,33 (m, 4H), 6,80 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 5H), 3,37 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,12 (m, 2H). EM (m/z) 613,3 (M+H).

Esquema 4



EJEMPLO 4

2-((4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)fenil)metilamino)-etanol (63)

Etapa 1. 2-{4-[7-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-tieno[3,2-b]piridin-2-il]-bencilamino}-etanol (59)

A una suspensión del cloruro 52 (500 mg, 1,1 mmol) en DME (10 ml) se añadió etanolamina (336 mg, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 2 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida; el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El sólido que quedó se trituró con Et_2O proporcionando el compuesto del epígrafe 59 como un sólido amarillo (200 mg, 41% de rendimiento). RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 8,57 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 2,7 y 10,4 Hz, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,48 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,45 (c, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,15 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H).

Etapa 2. Éster 2-(*terc*-butoxicarbonil-{4-[7-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-tieno[3,2-b]piridin-2-il]-bencil}-amino)-etílico, éster *terc*-butílico del ácido carbónico (60)

A una solución de 59 (200 mg, 0,45 mmol) en DCM (7 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (188 mg, 1,82 mmol), DMAP (cat.) y Boc_2O (355 mg, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se eliminó el DCM a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó secuencialmente con solución diluida de HCl, $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc:hexano, 3:7) proporcionando el compuesto del epígrafe 60 (200 mg, 69% de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN de ^{1}H (DMSO) δ (ppm): 8,58 (d, *J*= 5,3 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 2,7 y 10,3 Hz, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,72 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,91 (d, *J*= 5,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,07 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 1,36 (m, 18H).

Etapas 3-4. Éster 2-[*terc*-butoxicarbonil-(4-{7-[2-fluoro-4-(3-fenilacetil-tioureido)-fenoxi]-tieno[3,2-b]piridin-2-il}-bencil)-amino]-etílico, éster *terc*-butílico del ácido carbónico (62)

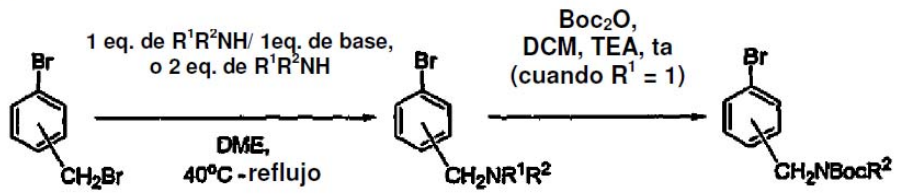
A una solución de 60 (500 mg, 1,1 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 ºC se añadió $NiCl_2$ x $6H_2O$ (148 mg, 0,63 mmol) y $NaBH_4$ (46 mg, 1,24 mmol).La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora, se concentró hasta sequedad y el sólido resultante se disolvió en HCl 1 M. La solución ácida se basificó a continuación con solución concentrada de hidróxido amónico y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el sólido resultante se trituró con Et_2O proporcionando la amina en bruto 61 como un sólido blanco (190 mg, 100% de rendimiento), que se usó para la etapa siguiente sin caracterización y purificación posteriores.

A una suspensión de la amina 61 (190 g, 0,31 mmol) en THF (7 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (118 mg, 0,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc-MeOH, 6:4) proporcionando el compuesto del epígrafe 62 como un polvo amarillo (190 mg, 77% de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,48 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*= 7,7 Hz, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,32 (m, 1H), 6,64 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,07 (t, *J*= 5,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,44 (m, 2H),1,37 (m, 18H).

Etapa 5. 1-(3-Fluoro-4-(2-(4-((2-hidroxietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (63)

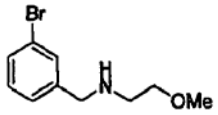
A una solución de 62 en DCM (190 mg, 0,24 mmol) se añadió TFA (exceso) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se evaporó a presión reducida y el sólido residual se trituró con Et_2O proporcionando el compuesto del epígrafe 63 como la sal di-TFA (100 mg, 51% de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,49 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,53 (d, *J*= 5,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,62 (dd, *J* = 2,5 y 7,7 Hz, 2H), 7,54 (d, *J*= 2,7 Hz, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 6,67 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,22 (t, *J*= 5,3 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,63 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,98 (m, 1H). EM (m/z) 587,0 (M+H).

Esquema 5



Bromuros de alquilo sustituidos (compuestos 64-71)

N-(3-Bromobencil)-2-metoxietanamina (64)

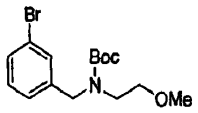


64

A una solución de 2-metoxietanamina (900 mg, 12 mmol) en DME (15 ml) se añadió bromuro de 3-bromobencilo (2,5 g, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 ºC (esquema 14). Después de 30 minutos, se añadió Et_3N (1,01 g,

10 mmol) y la reacción se dejó agitar durante otros 10 minutos, se filtró y el filtrado se concentró proporcionando el bromuro 64 como un aceite incoloro (2,0 g, 80% de rendimiento). EM (m/z): 244,1 / 246,1 (M+H).

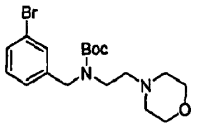
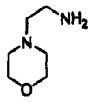
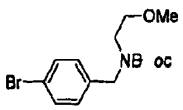
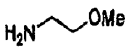
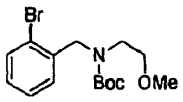
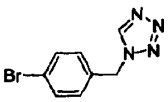
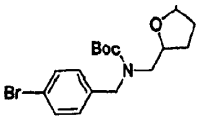
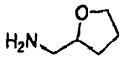
3-Bromobencil(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butilo (65)



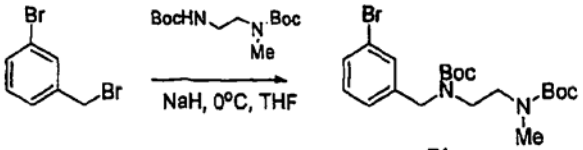
65

A una solución de compuesto 64 (997 mg, 4 mmol) en CH_2Cl_2 (12 ml), se añadió carbonato de di-*terc*-butilo (1,8 g, 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas (esquema 5). Se añadió DMAP (cat.) a la solución y la mezcla de reacción se dejó agitar durante otras 76 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyente EtOAc-/hexano (1:10) proporcionando el compuesto del epígrafe 65 (778 mg, 56% de rendimiento) como un aceite incoloro. EM (m/z): 368,1 / 370,1 (M+Na).

Tabla 1

Los bromuros de arilo 66-70 se prepararon de acuerdo con el esquema 5				
Comp.	Bromuro de arilo	Nombre químico	Caracterización EM (m/z)	Reactivo de amina usado para obtener los bromuros de arilo
66		3-Bromobencil-(2-morfolinoetil)carbamato de *terc*-butilo	399,1/401,1 (M+H)	
67		4-Bromobencil-(2-metoxietil) carbamato de *terc*-butilo	344,1 / 346,1 (M+H)	
68		2-Bromobencil-(2-metoxietil) carbamato de *terc*-butilo	365,9 / 367,9 (M+Na)	
69		1-(4-Bromobencil)-1*H*-tetrazol	238,9 / 240,9 (M+H)	
70		4-Bromobencil-((tetrahidrofuran-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo	370,1 / 372,1 (M+H)	

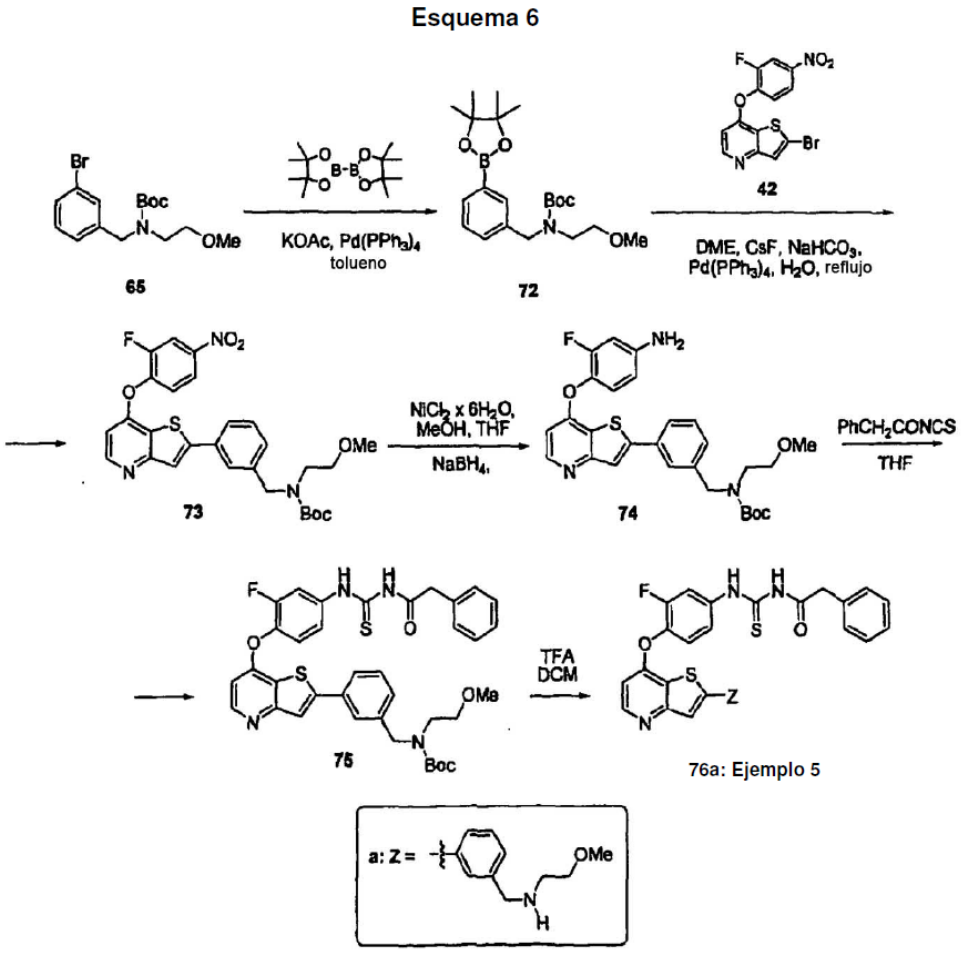
2-(3-Bromobencilamino)etil(metil)carbamato de bis-*terc*-butilo (71)



71

A una solución de 2-*terc*-butiloxicarbonilaminoetil(metil)carbamato de *terc*-butilo (600 mg, 2,2 mmol) en THF seco (5 ml) a 0 ºC, se añadió NaH (91 mg, 3,8 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió bromuro de 3-bromobencilo se añadió y la reacción se llevó a reflujo durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en MeOH. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y el producto se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente EtOAc/hexano (1:5), proporcionando el compuesto del epígrafe 71 (672 mg, 80% de rendimiento) como un aceite incoloro. EM (m/z): 343,0/345,0 (M-Boc).

Esquema 6



EJEMPLO 5

N-(3-Fluoro-4-(2-(3-((2-metoxietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (76a)

Etapa 1. 2-Metoxietil(3-(pinacolatoborolan-2-il)bencil)carbamato de *terc*-butilo (72)

A una solución del bromuro 65 (778 mg, 2,3 mmol), en tolueno seco (12 ml), se añadió bis(pinacolato)diboro (872 mg, 3,4 mmol), KOAc (677 mg, 6,9 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (80 mg, 69 µmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se llevó a reflujo durante 2 horas y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua (30 ml/30 ml). La fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El sólido que quedó se purificó por cromatografía en columna, eluyente EtOAc/hexano (1:10) proporcionando el compuesto del epígrafe 72 (577 mg, 64% de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN de ^{1}H (DMSO) δ (ppm): 7,54-7,52 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,33-3,25 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,43-1,32 (m, 9H), 1,28 (s, 12H).

Etapa 2. 3-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno{3,2-b}piridin-2-il)bencil-(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butilo (73)

A una solución del compuesto de bromo-nitro 42 (272 mg, 0,7 mmol) en DME (4 ml), se añadió el pinacolato 72 (578 mg, 1,5 mmol), CsF (226 mg, 2,2 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (43 mg, 37 µmol) y $NaHCO_3$ (186 mg, 2,2 mmol) previamente disuelto en agua (2 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se llevó a reflujo durante 1 hora, se enfrió

hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc, el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró produciendo un aceite marrón que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyente EtOAc, proporcionando el compuesto del epígrafe 73 (347 mg, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^{1}H (DMSO) δ (ppm): 8,60 (d, *J*= 5,3 Hz, 1H), 8,47 (d-d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*= 6,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,48 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,95 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,21 (s,3H), 2,50 (c, *J*= 2,2 Hz, 4H), 1,44-1,33 (m, 9H), EM (m/z): 554,0 (M+H).

Etapa 3. 3-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)bencil-(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butilo (74)

A una solución de 73 (347 mg, 0,6 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml), se añadió $NiCl_2$ (372 mg, 1,6 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 ºC. Se añadió en varias porciones $NaBH_4$ (95 mg, 2,5 mmol). Después de 20 minutos, la reacción se trató con HCl 2 M y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La mezcla concentrada se basificó hasta pH 10 con solución de hidróxido de amonio y la mezcla se extrajo con EtOAc, el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente EtOAc, proporcionando el compuesto del epígrafe 74 (235 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^{1}H (DMSO) δ (ppm): 8,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 6,56-6,51 (m, 2H), 6,44 (dd, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,50 (c, *J*= 2,2 Hz, 4H), 1,46-1,35 (m, 9H).

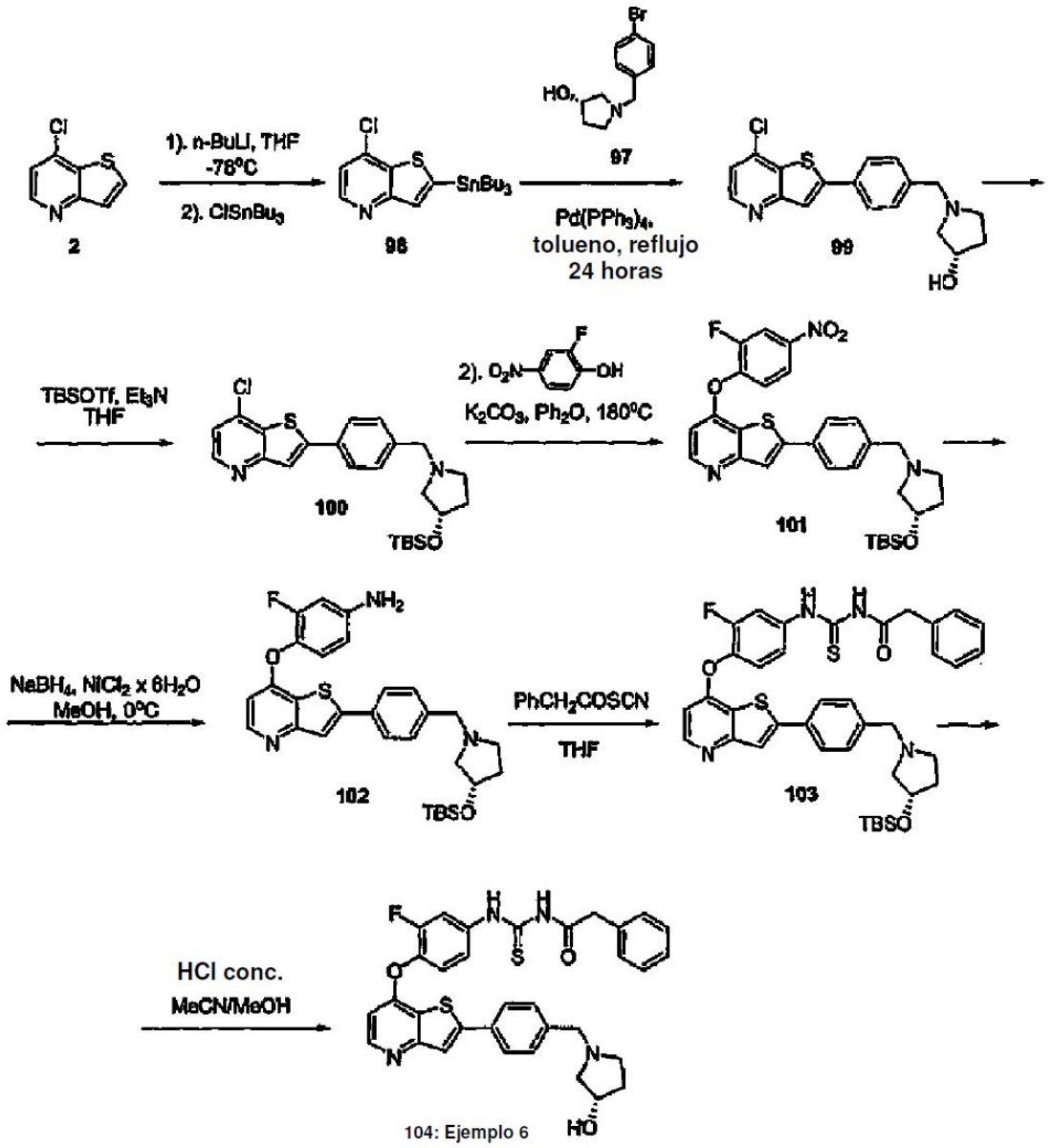
Etapa 4. 3-(7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)bencil-(2-metoxietil) carbamato de *terc*-butilo (75)

A una solución de 74 (235 mg, 0,5 mmol) en THF seco (5 ml), se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (159 mg, 0,9 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/hexano (1:1) como sistema de elución dando el producto deseado (440 mg, 90%) como un sólido blanco. RMN de ^{1}H (DMSO) δ (ppm): 8,52 (d, *J*= 5,3 Hz, 1H), 8,01 (t, J= 6,5 Hz, 2H), 7,79 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,53-7,52 (m, 2H), 7,47 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*= 4,5 Hz, 4H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,67 (d, *J*= 5,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,50 (c, *J*= 2,2 Hz, 4H), 1,45-1,33 (m, 9H).

Etapa 5. *N*-(3-Fluoro-4-(2-(3-((2-metoxietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (76a)

A una solución de 75 (440 mg, 0,6 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TFA (145 µl, 1,9 mmol) y la reacción se agitó durante 12 horas, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente MeOH/EtOAc (1:10), proporcionando el compuesto del epígrafe 76a (227 mg, 63% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. RMN de ^{1}H (DMSO) δ (ppm): 8,54 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02-8,0 (m, 2H), 7,93 (d-t, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,55-7,53 (m, 4H), 7,34-7,32 (m, 4H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,68 (d, *J*= 5,3 Hz, 1H),4,19 (s, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,57 (t, *J*= 4,9 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 2,84 (c, *J* = 2,2 Hz, 4H).

Esquema 7



EJEMPLO 6

(S)-*N*-(3-Fluoro-4-(2-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (104)

Etapa 1. (S)-1-(4-Bromobencil)pirrolidin-3-ol (97)

El compuesto del epígrafe 97 se obtuvo de acuerdo con el esquema 5, haciendo reaccionar (S)-pirrolidin-3-ol con bromuro de 3-bromobencilo, como un sólido blanco (1,3g 63% de rendimiento). EMBR 256,1/258,1 (M+1).

Etapa 2. 7-Cloro-2-(tributilestannil)tieno[3,2-*b*]piridina (98)

A una solución del cloruro 2 (18,72 g, 110 mmol) en THF (200 ml) a -78 ºC se añadió *n*-BuLi (51 ml, 127 mmol) y la

mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió tributilcloroestannano (25,4 ml, 93 mmol) y la mezcla se agitó a -78 ºC durante otros 60 minutos, se inactivó con agua [a la misma temperatura] y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla caliente se extrajo con EtOAc, el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyentes EtOAc-hexano (15:85), luego EtOAc-hexano (25:75) proporcionando el compuesto del epígrafe 98 (30,2 g, 77% de rendimiento) como un aceite amarillo. EMBR (M+1) 459,1 (100%).

Etapa 3. (S)-1-(4-(7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)bencil)pirrolidin-3-ol (99)

A una solución de 98 (2,44 g, 5,30 mmol) y bromuro 97 (1,3g, 5,07 mmol) en tolueno seco (30 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (290 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 1,5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna, eluyentes EtOAc-Hexano (1:1), luego MeOH/EtOAc (20:80), proporcionando el compuesto del epígrafe 99 (1,24 g, 71% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/z): 345,1/347,1 (M+H).

Etapa 4. (S)-2-(4-((3-(*terc*-Butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-7-clorotieno[3,2-b]piridina (100)

A una suspensión de 99 (0,5 g, 1,45 mmol) en THF seco (7 ml) a 0 ºC se añadió TBDMSOTf (0,5 ml, 2,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Se añadió Et_3N (0,61 ml, 4,4 mmol) y la mezcla se agitó en las mismas condiciones durante otra hora, se inactivó mediante la adición de agua (~2 ml) y se concentró hasta sequedad. El sólido que quedó se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyentes EtOAc/hexano (1:1) luego MeOH/EtOAc (5:95) proporcionando el compuesto del epígrafe 100 (637 mg, 96% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/z): 459/21461,2 (M+H).

Etapa 5. (S)-2-(4-((3-(*terc*-Butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina (101)

A una solución de 100 (250,0 mg, 0,54 mmol) en Ph_2O (4 ml) se añadió 2-fluoro-4-nitrofenol (171 mg, 1,1 mmol) y carbonato potásico (304 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 195 ºC durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyentes EtOAc, luego MeOH/EtOAc (20-80), proporcionando el compuesto del epígrafe 101 (94 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/z): 580,3 (M+H).

Etapa 6. (S)-*N*-(4-(2-(4-((3-(*terc*-Butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (103)

A una solución del compuesto nitro 101 (90 mg, 0,16 mmol) en MeOH (4 ml) a 0 ºC se añadió $NiCl_2$ x $6H_2O$ (74 mg, 0,31 mmol) y $NaBH_4$ (23 mg, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora, se concentró hasta sequedad y el sólido resultante se disolvió en HCl 2 M. La solución ácida se basificó a continuación con solución acuosa de hidróxido amónico y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó formando la amina 102 (80 mg, 95% de rendimiento), que se usó sin purificación y caracterización adicionales.

A una solución de la amina 102 (80 mg, 0,15 mmol) en THF (2 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (64 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyentes EtOAc:hexano (1:1), luego EtOAc, proporcionando el compuesto del epígrafe 103 (34 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/z): 727,5 (M+H).

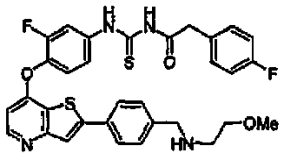
Etapa 7. (S)-*N*-(3-fluoro-4-(2-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (104)

A una solución de 103 (34 mg, 0,047 mmol) en CH_3CN/MeOH (0,5 ml/2,0 ml), se añadió HCl concentrado (8 gotas) y la reacción se dejó agitar 2 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el sólido resultante se trituró con éter dietílico seguido por purificación por sistema de HPLC preparativa Gilson, columna Aquasil C18 (MeOH al 25% en agua hasta MeOH al 100%), proporcionando el compuesto del epígrafe 104 (2,5 mg, 9% de rendimiento), como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 11,82 (1H, s), 8,51 (1H, d, J=5,28 Hz), 8,23 (1H, s), 8,02-7,98 (2H, m), 7,82 (2H, d, J=7,83 Hz), 7,52 (2H, ancho), 7,41 (2H, d, J=7,83 Hz), 7,33-7,25 (5H, m), 6,64 (1H, d, J=5,09 Hz), 4,20 (1H, ancho), 3,83 (2H, s), 3,38 (2H, s), 2,34-2,32 (2H, m), 2,03-1,96 (2H, m), 1,56 (2H, ancho). EM (m/z) 613,3 (M+H).

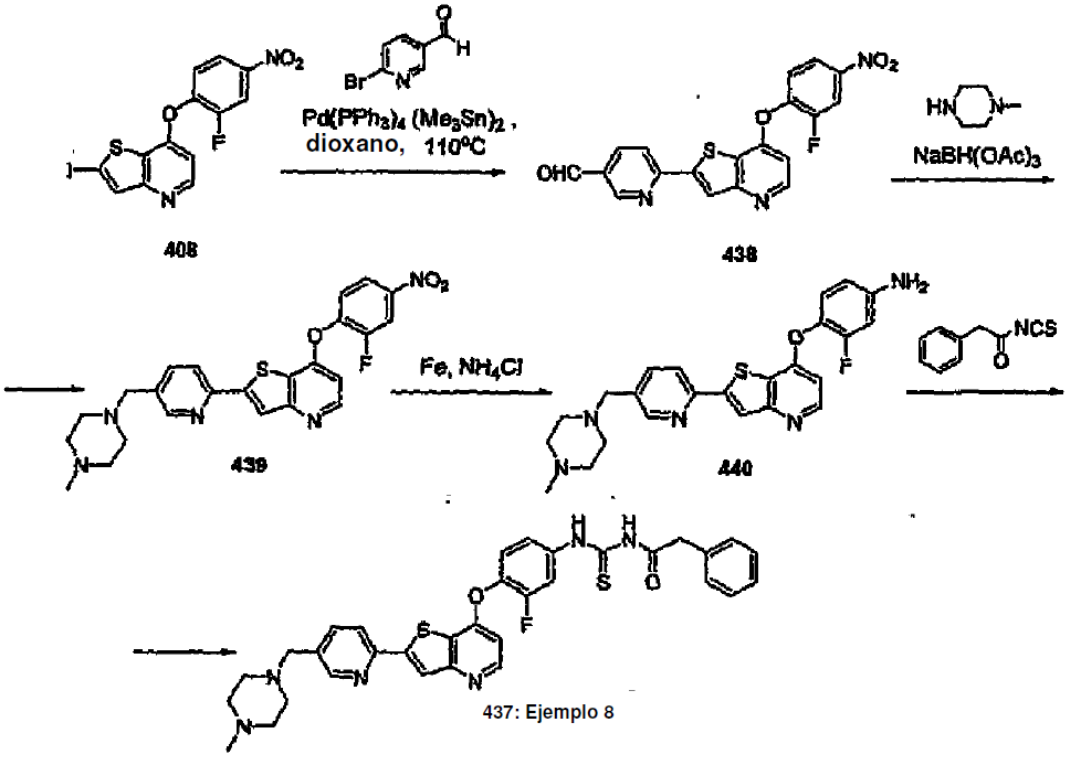
EJEMPLO 7

El compuesto 399 (ejemplo 7) se preparó de acuerdo con el procedimiento similar a los mostrados en los esquemas 2-7.

Tabla 2

Comp.	Ej.	Estructura	Caracterización
399	7	 N-(3-fluoro-4-(2-(4-((2-metoxietilamino) metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(4-fluorofenil)acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,42 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 1,9, 13,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 1,8, 6,5 Hz, 2H), 7,53-7,52 (m 2H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 1,0, 6,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,70 (t, 2H, J = 5,7 Hz). CLEM: (M+H) 619,1

Esquema 8



EJEMPLO 8

N-(3-Fluoro-4-(2-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (437)

Etapa 1. 6-(7-(2-Fluoro-9-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)nicotinaldehído (438)

Una solución de 408 (1 g, 2,40 mmol) y 6-bromonicotinaldehído (450 mg, 2,40 mmol) en dioxano (10 ml) se trató secuencialmente con bistrimetilestaño (500 µl, 787 mg, 2,40 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (270 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en nitrógeno durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando el gradiente de MeOH al 5%-10% en DCM como un eluyente y trituración subsiguiente con MeOH, proporcionando 438 puro (494 mg, rendimiento del 52%). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 9,10 (m, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,62 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,48 (dd, 1H, J = 2,8 Hz, J = 10,4 Hz), 8,38 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, J = 8,2 Hz), 8,20 (m, 1H), 7,73 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 5,5 Hz). CLEM: (M+H) 395,9.

Etapa 2. 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridine (439)

Una mezcla de 438 (451 mg, 1,14 mmol) y 1-metilpiperazina (152 µl, 137 mg, 1,37 mmol) en DCM (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se trató con $NaBH(OAc)_3$ (340 mg, 1,60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó después con DCM (20 ml) y se lavó con solución de $NaHCO_3$ (20 ml). Se secó después sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando el gradiente de MeOH al 30-50% (con Et_3N al 2%) en EtOAc como un eluyente, proporcionando 439 de (308 mg, rendimiento del 52%). CLEM: (M+H) 480,0 (100%).

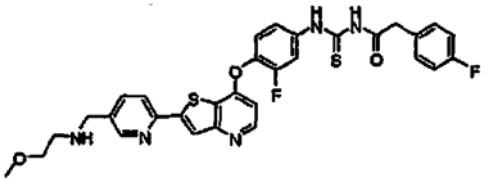
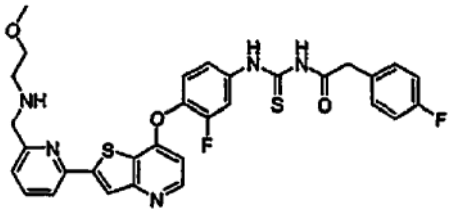
Etapa 3. 3-Fluoro-4-(2-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)anilina (440)

Una solución de 439 (306 mg, 0,64 mmol) y NH_4Cl (30 mg, 0,54 mmol) en mezcla 2:1 de EtOH/agua (10,5 ml) se trató con polvo de hierro (304 mg, 5,43 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró después a través de celite y se concentró proporcionando 440 (343 mg, rendimiento del 100%) que se usó sin purificación adicional. CLEM: (M+H) 450,0 (100%).

Etapa 4. *N*-(3-Fluoro-4-(2-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (437)

Una solución de 440 (100 mg, 0,22 mmol), en mezcla 1:1 de EtOH/tolueno (2 ml) se trató con isotiocianato de 2-fenilacetilo (394 mg, 2,22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción después se concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida usando el gradiente de MeOH al 10-30% (conteniendo NH_4OH al 2%) en DCM como un eluyente, proporcionando 437 (39 mg, rendimiento del 28%). DMSO-d6 8,53 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), 6,66 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,81 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,4 (m, 8H), 2,13 (s, 3H) CLEM: (M+H) 627,0 (100%).

Tabla 3 Compuestos 442 y 445 (ejemplos 9 y 10) preparados de acuerdo con el esquema 8

Comp.	Ej.	Estructura	Caracterización
442	9	 N-(3-Fluoro-4-(2(5((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(4-fluorofenil)acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,49 (s, 1H), 11,89 (s, 1H), 9,01 (sa, 2H), 8,70 (m, 1H), 8,55 (d, 5,4 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,3-7,6 (m, 4H), 6,70 (dd J = 0,8, 5,3 Hz, 1H,), 4,43 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,15 (m, 2H). CLEM: (M+H) 626,2
445	10	 N-(3-Fluoro-4-(2-(6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(4-fluorofenil)acetamida	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,48 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 9,33 (sa, 12H), 8,63 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,17 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,28 (m, 4H). CLEM: (M+H) 620,2

Ejemplos de ensayo

EJEMPLO DE ENSAYO 1

Inhibición de la actividad de c-met y VEGF

Se usaron los siguientes protocolos analizando los compuestos de la invención.

Ensayos *in vitro* de la tirosina cinasa del receptor (receptor del HGF/c-met y receptor del VEGF KDR)

Estos ensayos miden la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad enzimática del receptor del HGF/c-met humano recombinante y la actividad enzimática del receptor del VEGF.

Un ADNc de 1,3 kb correspondiente al dominio intracelular de c-Met o c-Met IC (número de acceso en Genbank NP000236-1 aminoácido 1078 a 1337) se clonó en los sitios BamHI/XhoI del vector pBlueBacHis2A (Invitrogen) para la producción de una versión marcada con histidina de dicha enzima. Esta construcción se usó generando baculovirus recombinante usando el sistema Bac-N-Blue™ de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Invitrogen).

La proteína c-Met IC se expresó en células Hi-5 (*Trichoplusia Ni*) tras infección con la construcción del baculovirus recombinante. En resumen, células Hi-5 cultivadas en suspensión y mantenidas en medio sin suero (Sf900 II suplementado con gentamicina) a una densidad celular de aproximadamente 2 X 10^6 células/ml se infectaron con los virus mencionados anteriormente con una multiplicidad de infección (MOI) de 0,2 durante 72 horas a 27 ºC con agitación a 120 rpm en un agitador rotatorio. Las células infectadas se recogieron mediante centrifugación a 398 g durante 15 minutos. Los sedimentos celulares se congelaron a -80 ºC hasta la purificación.

Todas las etapas descritas en la extracción y purificación celular se realizaron a 4 ºC. Los sedimentos de las células Hi-5 congeladas infectadas con el baculovirus recombinante C-Met IC se descongelaron y se volvieron a suspender suavemente en tampón A (Tris 20mM, pH 8,0, 10% de glicerol, 1 µg/ml de pepstatina, 2 µg/ml de aprotinina y leupeptina, 50 µg/ml de TLCK y E64 10 µM, DTT 0,5mM y levamisol 1mM) usando 3 ml de tampón por gramo de células. La suspensión se homogeneizó con Dounce, tras lo que se centrifugó a 22.500 g durante 30 minutos a 4 ºC. El sobrenadante (extracto celular) se usó como material de partida para la purificación de c-Met IC.

El sobrenadante se cargó en una columna QsepharoseFF (Amersham Biosciences) equilibrada con tampón B (Tris 20 mM, pH 8,0, 10% de glicerol) suplementado con NaCl 0,05M. Después de un lavado con diez volúmenes de columna (CV) con tampón de equilibrado, las proteínas unidas eluyeron con un gradiente lineal salino de 5 VC a NaCl de 0,05 a 1M en tampón B. Normalmente, la conductividad de determinadas fracciones varió entre 6,5 y 3,7 mS/cm. Este eluato de la columna Qsepharose tenía una concentración estimada de NaCl de 0,33M y se suplementó con una solución 5M de NaCl con el fin de aumentar la concentración de NaCl a 0,5M y también, con una solución de imidazol 5M (pH 8,0) para llegar a una concentración final de imidazol de 15 mM. Este material se cargó en una columna de afinidad HisTrap (GE Healthcare) equilibrada con tampón C ($NaPO_4$ 50mM, pH 8,0, NaCl 0,5M, 10% de glicerol) suplementado con imidazol 15mM. Después de un lavado con 10 VC con tampón de equilibrado y un lavado con 8 VC con el tampón C + imidazol 40 mM, las proteínas unidas eluyeron tras un gradiente lineal de 8 VC (de 15 a 500 Mm) de imidazol en el tampón C. Las fracciones enriquecidas con C-Met IC de esta etapa cromatográfica se combinaron en base al análisis SDS-PAGE. El conjunto de enzimas fue sometido a intercambio de tampón usando una columna PD-10 (GE Healthcare) contra el tampón D (HEPES 25Mm, pH 7,5, NaCl 0,1M, 10% de glicerol y mercaptoetanol 2mM). Las concentraciones de las preparaciones de la proteína final C-Met IC fueron de aproximadamente 0,5 mg/ml, con una pureza aproximada del 80%. Las soluciones madre de la proteína c-Met IC purificada se suplementaron con BSA a 1mg/ml, se tomaron alícuotas y se congelaron a -80 ºC antes de usar en un ensayo enzimático.

En el caso del receptor de VEGF KDR, un ADNc de 1,6 kb correspondiente al dominio catalítico de VEGFR2 o KDR (número de acceso en Genbank AF035121 aminoácido 806 a 1356) se clonó en el sitio Pst I del vector pDEST20 (Invitrogen) para la producción de una versión marcada con GST de dicha enzima. Esta construcción se usó generando baculovirus recombinante usando el sistema Bac-to-Bac™ de acuerdo con las instrucciones del fabricante ((Invitrogen).

La proteína cGST-$VEGFR2_{806-1356}$ se expresó en células Sf9 (*Spodoptera frugiperda*) tras infección con la construcción del baculovirus recombinante. En resumen, células Sf9 cultivadas en suspensión y mantenidas en medio sin suero (Sf900 II suplementado con gentamicina) a una densidad celular de aproximadamente 2X10^6 células/ml se infectaron con los virus mencionados anteriormente con una multiplicidad de infección (MOI) de 0,1 durante 72 horas a 27 ºC con agitación a 120 rpm en un agitador rotatorio. Las células infectadas se recogieron mediante centrifugación a 398 g durante 15 minutos. Los sedimentos celulares se congelaron a -80 ºC hasta la purificación.

Todas las etapas descritas en la extracción y purificación celular se realizaron a 4 ºC. Los sedimentos de las células Sf9 congeladas infectadas con el baculovirus recombinante GST-$VEGFR2_{806-1356}$ descongelaron y se volvieron a suspender suavemente en tampón A (PBS, pH 7,3, suplementado con1 µg/ml de pepstatina, 2 µg/ml de aprotinina y leupeptina, 50 µg/ml de PMSF, 50 µg/ml de TLCK y E64 10µM y DTT 0,5mM) usando 3 ml de tampón por gramo de células. La suspensión se homogeneizó con Dounce y al homogeneizado se añadió 1% de Triton X-100 tras lo que se centrifugó a 22.500 g durante 30 minutos a 4 ºC. El sobrenadante (extracto celular) se usó como material de partida para la purificación de GST-$VEGFR2_{806-1356}$.

El sobrenadante se cargó sobre una columna de GST-agarosa (Sigma) equilibrada con PBS a pH 7,3. Tras un lavado con cuatro volúmenes de columna (VC) con PBS a pH 7,3 + 1% de Triton X-100 y un lavado con 4 VC con el tampón B (Tris 50mM a pH 8.0, 20% de glicerol y NaCl 100mM), las proteínas unidas se eluyeron por etapas con 5 VC de tampón B suplementado con DTT 5mM y glutatión 15mM. Las fracciones enriquecidas con GST-$VEGFR2_{806-1356}$ de esta etapa cromatográfica se combinaron según las trazas de UV, es decir las fracciones con un DO_{280} alta. Las concentraciones finales de las preparaciones de la proteína GST-$VEGFR2_{806-1356}$ fueron de aproximadamente

0,7 mg/ml con una pureza aproximada del 70%. De las soluciones madre de la proteína cGST-VEGFR2$_{806-1356}$ purificada se tomaron alícuotas y congelaron a -80 ºC antes de usar en un ensayo enzimático.

La inhibición del receptor de c-Met/HGF y del de VEGFR/KDR se midió en un ensayo DELFIA™ (Perkin Elmer). El sustrato poli(Glu$_4$,Tyr) se inmovilizó sobre placas negras de 96 pocillos de poliestireno de unión alta. Las placas recubiertas se lavaron y almacenaron a 4 ºC. Durante el ensayo, se preincubaron las enzimas con inhibidor y Mg-ATP en hielo en placas de polipropileno de 96 pocillos durante 4 minutos y después se transfirieron a las placas recubiertas. La posterior reacción de la cinasa se produjo a 30 ºC durante 10-30 minutos. Las concentraciones de ATP en el ensayo fueron 10 µM para C-Met (5X la K_m) y 0,6 µM para VEGFR/KDR (2X la K_m). Las concentraciones de la enzima fueron 25 nM (C-Met) o 5 nM (VEGFR/KDR). Tras la incubación, las reacciones de la cinasa se inactivaron con EDTA y se lavaron las placas. El producto fosforilado se detectó mediante incubación con el AcMo anti-fosfotirosina marcado con Europio. Después de lavar las placas, el AcMo unido se detectó mediante fluorescencia resuelta en el tiempo en un lector Gemini SpectraMax (Molecular Devices). Los compuestos se evaluaron en una gama de concentraciones y se determinaron las CI_{50} (concentraciones de compuestos que producen una inhibición del 50% de la actividad enzimática.

Ensayo celular de fosforilación de c-Met

Este ensayo mide la capacidad de los compuestos para inhibir la autofosforilación del propio receptor de HGF/c-Met estimulada por HGF en un sistema de células enteras.

La línea celular MNNGHOS que expresa la proteína de fusión TPR-MET se adquirió en la ATCC. La TPR-MET es el producto de una translocación cromosómica que coloca el locus de TPR en el cromosoma 1 cadena arriba del gen MET en el cromosoma 7 que codifica el dominio catalítico de la región citoplasmática. La dimerización de la oncoproteína TPR-Met M_r 65.000 mediante un motivo de tipo cremallera de leucina codificado por la porción TPR conduce a la activación constitutiva de la met cinasa. La autofosforilación constitutiva se produce en los residuos Tyr361/365/366 de TPR-Met. Estos residuos son homólogos de Tyr1230/1234/1235 de la MET que se fosforilan tras la dimerización del receptor tras la unión del HGF.

El inhibidor de c-Met se formula a una concentración de 30 mM en DMSO. Para los tratamientos de la línea celular MNNGHOS se añadieron compuestos al medio de cultivo tisular a las dosis indicadas durante 3 horas antes de la lisis celular. Las células se lisaron en tampón de lisis helado que contiene HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 1,5 mM, 10% de glicerol, 1% de Triton X-100, fluoruro de 4-(2-aminoetil)bencenosulfonilo clorhidrato 1 mM, ortovanadato sódico 200 µM, fluoruro sódico 1 mM, 10 µg/ml de leupeptina, 10 µg/ml de aprotinina/ml, 1 µg/ml de pepstatina y 50 µg/ml de Na-p-tosil-L-lisina-clorometilcetona clorhidrato.

El lisado se separó en PAGE-SDS 5-20% y se realizaron inmunotransferencias usando membranas de difluoruro de polivinilideno Immobilon P (Amersham) de acuerdo con las instrucciones del fabricante para su manipulación. Las transferencias se lavaron con solución salina tamponada con Tris con 0,1% de detergente Tween 20 (TBST). Los niveles de Tyr361/365/366 de TPR-Met se detectaron con anticuerpos policlonales de conejo contra tirosina Met fosforilada (Biosource International) y anticuerpos secundarios peroxidasa de rábano anti-conejo (Sigma) mediante ensayos de quimioluminiscencia (Amersham, ECL) realizados de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se siguieron mediante exposición pelicular. La señal se cuantificó mediante densitometría en Alpha-Imager. Los valores de CI_{50} se definieron como la dosis necesaria para obtener una inhibición del 50% de los niveles máximos de c-Met fosforilada estimulada por HGF.

Modelo de enfermedad tumoral sólida in vivo

Este ensayo mide la capacidad de compuestos para inhibir el crecimiento de los tumores sólidos.

Se establecieron xenoinjertos tumorales en el flanco de ratones CD1 hembra atímicos (Charles River Inc.), mediante inyección subcutánea de células 1X10^6 U87, A431 o SKLMS/ratón. Una vez establecidos, los tumores se pasaron en serie s.c. a ratones atímicos huéspedes. Los fragmentos tumorales de estos animales huésped se usaron en los siguientes experimentos de evaluación del compuesto. Para los experimentos de evaluación del compuesto, en ratones hembra atímicos de un peso aproximado de 20 g se implantó s.c. mediante implantación quirúrgica fragmentos tumorales de ~30 mg tumores donantes. Cuando los tumores llegaron a un tamaño de aproximadamente 100 mm^3 (~7-10 días tras la implantación), se distribuyó al azar a los animales y se les separó en grupos control y de tratamiento. Cada grupo contenía 6-8 ratones portadores de tumores, cada uno de los cuales estaba marcado en la oreja y se les siguió de forma individual a lo largo del experimento.

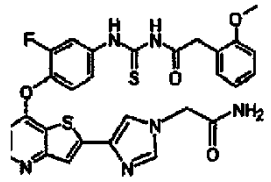
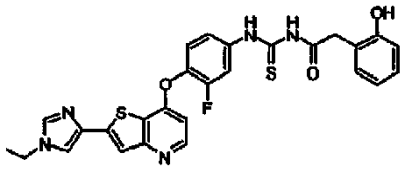
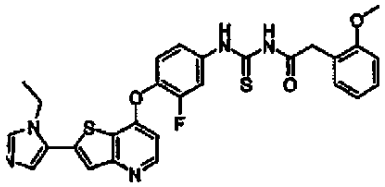
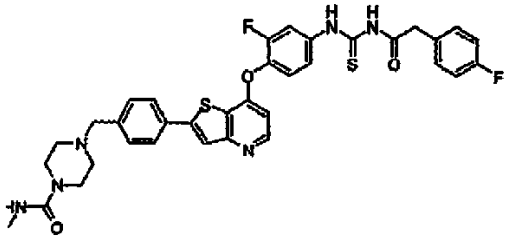
Se pesó a los ratones y se tomaron medidas del tumor mediante compás, tres veces a la semana a partir del día 1. Estas mediciones del tumor se convirtieron en volumen tumoral mediante la bien conocida fórmula $(L+W/4)^3\ 4/3\pi$ El experimento terminó cuando los tumores control alcanzaron un tamaño de aproximadamente 1500 mm^3. En este modelo, el cambio en el volumen medio del tumo para un grupo tratado con compuesto/el cambio en el volumen tumoral medio del grupo control (no tratados o tratados con vehículo) x 100 (T / C) se restó de 100 dando el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (% de TGI) para cada compuesto de ensayo. Además de los

volúmenes tumorales se controlaron los pesos corporales de los animales dos veces al día durante hasta 3 semanas.

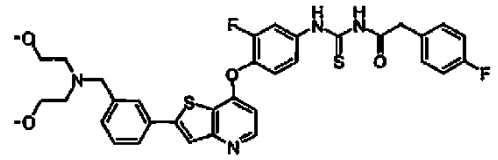
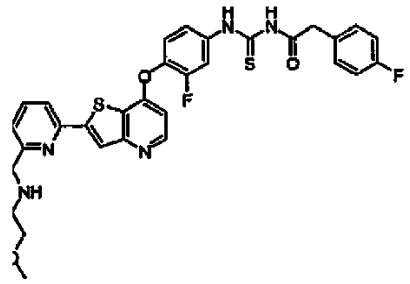
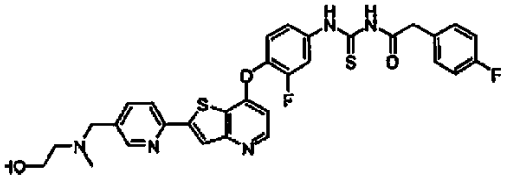
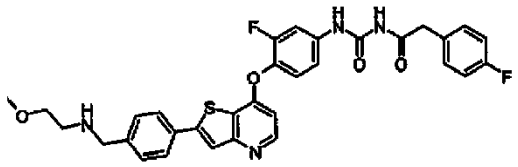
Las actividades de una serie de compuestos medidas mediante varios ensayos se muestran en la tabla siguiente, Tabla 4. En la tabla “a” indica actividad inhibidora a una concentración inferior a 50 nanomolar; “b” indica actividad inhibidora a una concentración ≥ 50 pero < 250 nanomolar, "c" indica actividad inhibidora a ≥ 250 pero < 500 y "d" indica actividad inhibidora a una concentración de ≥ 500 nanomolar y "e" indica ausencia de actividad medida mediante dicho ensayo.

HGF tiene actividad bien conocida en términos de inducir dispersión y migración (curación de heridas) (Wells et al., Cell Motil Cytoskeleton. noviembre de 2005 62(3): 180-94; Miura et al., Urology diciembre de 2001 58(6): 1064-9; Nishimura et al., Int.J. Urol. mayo de 1998 5(3): 276-81; Wang et al., Mol. Cancer Ther. noviembre de 2003; 2(11):1085-92; y Christensen et al., Cancer Res. 1 de noviembre de 2003; 63(21): 7345-55). Se han empleado ensayos para evaluar capacidad del inhibidor para bloquear estas actividades dependientes de HGF y para seguir los procedimientos empleados en Christensen y cols. Para la Tabla 4, para columnas referidas a inhibición de curación de heridas de A549 e inhibición de dispersión de DU145, los valores de CI_{50} están en mM, con "A" indicando CI_{50} de menos de 1 mM, "B" indicando CI_{50} desde 1 mM pero < 5 mM, "C" indicando CI_{50} desde 5 mM pero < 10 mM y "D" indicando CI_{50} desde 10 mM.

Tabla 4

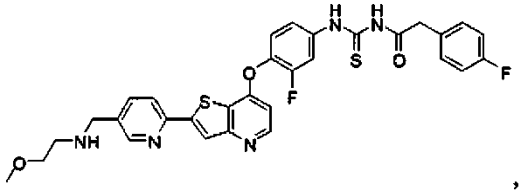
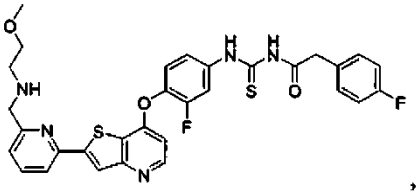
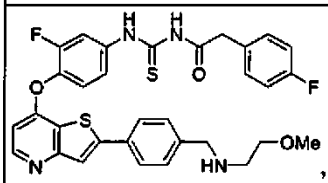
Estructura	CI_{50} de CMet (nM)	CI_{50} de VEGFR (nM)	CI_{50} de inhibición de curación de heridas de A549 (mM)	CI_{50} de inhibición de dispersión de DU145 (mM)
	b	b	D	B
	a	a	B	B
	a		B	A
	a	a	A	A

	a	a	B	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	b	b	B	B

	a		A	A
	a	c	A	A
	a	a		A
	a	b	A	A

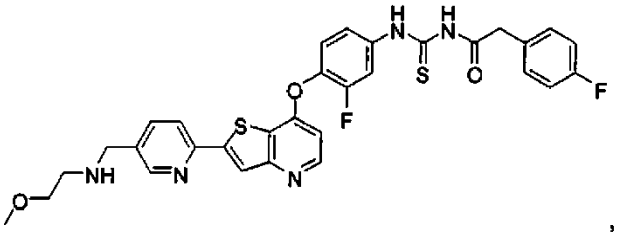
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

 ,	 ,
 ,	

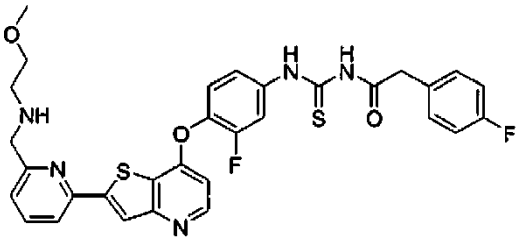
y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura


,

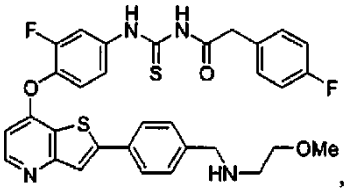
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende adicionalmente un agente

terapéutico adicional.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición del mismo para usar en (i) un procedimiento de inhibición de señalización de receptores de VEGF y señalización de receptores de HGF, (ii) un procedimiento de inhibición de señalización de receptores de VEGF y señalización de receptores de HGF en una célula, (iii) un procedimiento de inhibición de señalización de receptores de VEGF y señalización de receptores de HGF en un animal, (iv) un procedimiento de inhibición de actividad proliferativa de una célula, (v) un procedimiento de tratamiento de una enfermedad proliferativa celular en un paciente, o (vi) un procedimiento de inhibición de crecimiento tumoral en un paciente.

8. El compuesto o composición de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el animal es un ser humano.

9. El compuesto o composición de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el paciente es un ser humano.

10. El compuesto o composición de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enfermedad proliferativa celular es cáncer.