

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 480 440**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2006 E 06845790 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 1973897**

54 Título: **Derivados sustituidos de pirimidina útiles en el tratamiento del cáncer y de otros trastornos**

30 Prioridad:

21.12.2005 US 752200 P

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

28.07.2014

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim , DE**

72 Inventor/es:

**SMITH, ROGER;
DUMAS, JACQUES;
WANG, GAN;
LEE, WENDY y
MIRANDA, KARL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 480 440 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados sustituidos de pirimidina útiles en el tratamiento del cáncer y de otros trastornos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y al uso de esos compuestos o composiciones para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y de angiogénesis, como un agente único o en combinación con otros principios activos, por ejemplo, terapias citotóxicas.

Antecedentes de la invención

10 La activación de la vía de transducción de señales de ras indica una cascada de sucesos que tienen profundo impacto sobre la proliferación, la diferenciación, y la transformación celular. La quinasa raf, un efector corriente abajo de ras, se reconoce como un mediador clave de estas señales desde receptores de la superficie celular al núcleo celular (Lowy, D. R.; Willumsen, B. M. Ann. Rev. Biochem. 1993, 62, 851; Bos, J. L. Cancer Res. 1989, 49, 4682). Se ha mostrado que la inhibición del efecto de ras se activa mediante la inhibición de la vía de señalización de la raf quinasa mediante la administración de anticuerpos desactivadores para la raf quinasa o mediante la coexpresión de

15 células transformadas al fenotipo de crecimiento normal (véase: Daum y col., Trends Biochem. Sci. 1994, 19, 474-80; Fridman y col., J. Biol. Chem. 1994, 269, 30105-8. Además, Kolch y col., (Nature 1991, 349, 426-28) han indicado que la inhibición de la expresión de raf mediante ARN antisentido bloquea la proliferación celular en oncogenes asociados a la membrana. Del mismo modo, la inhibición de la quinasa raf (mediante oligodesoxinucleótidos antisentido) se ha correlacionado in vitro e in vivo con la inhibición del crecimiento de una

20 diversidad de tipos de tumores humanos (Monia y col., Nat. Med. 1996, 2, 668-75). Algunos ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de la actividad de la quinasa Raf son agentes importantes para el tratamiento del cáncer. (Naumann, U.; Eisenmann-Tappe, I.; Rapp, U. R. Recent Results Cancer Res. 1997, 143, 237; Monia, B. P.; Johnston, J. F.; Geiger, T.; Muller, M.; Fabbro, D. Nature Medicine 1996, 2, 668).

25 Para apoyar el crecimiento tumoral progresivo más allá del tamaño de 1-2 mm³, se reconoce que las células tumorales requieren un estroma funcional, una estructura de soporte que consiste en fibroblastos, células del músculo lisas, células endoteliales, proteínas de la matriz extracelular, y factores solubles (Folkman, J., Semin Oncol, 2002. 29 (6 Supl 16), 15-8). Los tumores inducen la formación de tejidos estromales a través de la secreción de factores de crecimiento solubles tales como PDGF y factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), que a su vez estimulan la secreción de factores complementarios por células huésped tales como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Estos factores estimulantes inducen la formación de nuevos vasos sanguíneos, o angiogénesis, que lleva oxígeno y nutrientes al tumor y le permite crecer y proporciona una ruta para la metástasis. Se cree que algunas

30 terapias dirigidas a inhibir la formación de estroma inhibirán el crecimiento de tumores epiteliales de una amplia variedad de tipos Histológicos. (George, D. Semin Oncol, 2001. 28 (5 Supl 17), 27-33; Shaheen, R.M., y col., Cancer Res, 2001. 61 (4), 1464-8; Shaheen, R.M., y col., Cancer Res, 1999. 59 (21), 5412-6). Sin embargo, debido a la naturaleza compleja y a los múltiples factores de crecimiento implicados en el proceso de angiogénesis y en la progresión tumoral, un agente de dirección a una sola vía puede tener una eficacia limitada. Se desea proporcionar tratamiento frente a un número de vías de señalización clave usadas por los tumores para inducir la angiogénesis en el estroma huésped. Estos incluyen PDGF, un potente estimulador de la formación de estroma (Ostman, A. y CH. Heldin, Adv Cancer Res., 2001, 80, 1-38), FGF, un quimioattractor y mitógeno de fibroblastos y células endoteliales, y VEGF, un potente regulador de la vascularización.

35 PDGF es otro regulador clave de la formación de estroma que se segrega por muchos tumores de una manera paracrina y se cree que promueve el crecimiento de fibroblastos, músculo liso y células endoteliales, promoviendo la formación de estroma y la angiogénesis. PDGF se identificó originalmente como el producto oncogénico v-sis del virus del sarcoma de simio (Heldin, C.H., y col.; J Cell Sci Supl, 1985, 3, 65-76). El factor de crecimiento está formado por dos cadenas peptídicas, denominadas cadenas A o B que comparten un 60 % de homología en su secuencia de aminoácidos primaria. Las cadenas están unidas de forma transversal por disulfuro para formar la proteína madura de 30 kDa formada por cualquiera de los homo- o los heterodímeros AA, BB o AB. PDGF se encuentra a altos niveles en plaquetas, y se expresa por células endoteliales y células musculares lisas vasculares.

40 Además, la producción de PDGF se regula de forma positiva en condiciones con poco oxígeno, tales como las que se encuentran en el tejido tumoral poco vascularizado (Kourembanas, S, y col., Kidney Int, 1997, 51 (2), 438-43). El PDGF se une con alta afinidad al receptor de PDGF, un receptor de la tirosina quinasa transmembrana de 124 kDa de 1106 aminoácidos (Heldin, C H., A. Ostman, y L. Ronnstrand, Biochim Biophys Acta, 1998 1378 (1), 79-113). El PDGFR se encuentra como cadenas de homo- o heterodímeros que tienen un 30 % de homología global en su secuencia de aminoácidos y un 64 % de homología entre sus dominios de quinasa (Heldin, C H, y col., Embo J, 1988, 7 (5), 1387-93). El PDGFR es un miembro de una familia de receptores de tirosina quinasa con dominios de quinasa divididos que incluye VEGFR2 (KDR), VEGFR3 (Flt4), c-Kit, y FLT3. El receptor PDGF se expresa principalmente en fibroblastos, Células del músculo liso, y pericitos y en menor medida en neuronas, células mesangiales de riñón, Leydig, y Schwann del sistema nervioso central. Después de la unión al receptor, PDGF induce la dimerización del receptor y experimentalmente auto- y transfosforilación de restos de tirosina que aumentan la actividad de quinasa de los receptores y promueve el reclutamiento de efectores corriente abajo a través de la

45 50 55 60

activación de dominios de unión a proteínas SH2. Un número de moléculas de señalización forman complejos con

PDGFR activado incluyendo PI-3-quinasa, fosfolipasa C-gamma, src y GAP (proteína activadora de la GTPasa para p21-ras) (Soskic, V, y col., *Biochemistry*, 1999, 38 (6), 1757-64). A través de la activación de la PI-3-quinasa, el PDGF activa la ruta de señalización de Rho induciendo la motilidad y la migración celular, y a través de la activación de GAP, induce la mitogénesis a través de la activación de p21-ras y la ruta de señalización de MAPK.

5 En los adultos, se cree que la función principal de PDGF es facilitar y aumentar la velocidad de cicatrización de la herida y mantener la homeostasis de los vasos sanguíneos (Baker, E.A. y D.J. Leaper, *Wound Repair Regen*, 2000 8 (5), 392-8; Yu, J, A Moon, y que H.R. Kim, *Biochem Biophys Res Commun*, 2001 282 (3), 697-700). El PDGF se encuentra en altas concentraciones en las plaquetas y es un potente quimioattractor de fibroblastos, células del músculo liso, neutrófilos y macrófagos. Además de su papel en la cicatrización de heridas, se sabe que PDGF ayuda a mantener la homeostasis vascular. Durante el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, PDGF recluta pericitos y células del músculo liso que son necesarios para la integridad estructural de los vasos. Se cree que el PDGF desempeña un papel similar durante la neovascularización tumoral. Como parte de su papel en la angiogénesis, el PDGF controla la presión del fluido intersticial, regulando la permeabilidad de los vasos a través de su regulación de la interacción entre las células del tejido conectivo y la matriz extracelular. La inhibición de la actividad de PDGFR puede reducir la presión intersticial y facilitar el flujo de citotóxicos en tumores mejorando la eficacia antitumoral de estos agentes (Pietras, K., y col., *Cancer Res*, 2002 62 (19), 5476-84; Pietras, K., y col., *Cancer Res*, 2001 61 (7), 2929-34).

El PDGF puede promover el crecimiento del tumor a través de la estimulación paracrina o autocrina de los receptores de PDGFR en células estromales o células tumorales directamente, o a través de la amplificación del receptor o la activación del receptor por recombinación. El PDGF sobreexpresado puede transformar células de melanoma humano y queratinocitos (Forsberg, K., y col., *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 1993. 90 (2), 393-7; Skobe, M. y N.E Fusenig, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. 95 (3), 1050-5), dos tipos celulares que no expresan receptores de PDGF, supuestamente mediante el efecto directo de PDGF en la formación de estromas y la inducción de la angiogénesis. Esta estimulación paracrina del estroma tumoral también se observa en carcinomas del colon, pulmón, mama, y próstata (Bhardwaj, B., y col., *Clin Cancer Res*, 1996, 2 (4), 773-82; Nakanishi, K., y col., *Mod Pathol*, 1997, 10 (4), 341-7; Sundberg, C, y col., *Am J Pathol*, 1997, 151 (2), 479-92; Lindmark, G, y col., *Lab Invest*, 1993, 69 (6), 682-9; Vignaud, J.M., y col., *Cancer Res*, 1994, 54 (20), 5455-63) en la que los tumores expresan PDGF, pero no el receptor. La estimulación autocrina del crecimiento de células tumorales, en la que una gran fracción de tumores analizados expresan tanto el ligando PDGF como el receptor, se ha informado en glioblastomas (Fleming, T.P., y col., *Cancer Res*, 1992, 52 (16), 4550-3), sarcomas de tejidos blandos (Wang, J., M.D. Coltrera, y A.M. Gown, *Cancer Res*, 1994, 54 (2), 560-4) y cánceres de ovario (Henriksen, R, y col., *Cancer Res*, 1993, 53 (19), 4550-4), próstata (Fudge, K., C.Y. Wang, y M E Steams, *Mod Pathol*, 1994, 7 (5), 549-54), páncreas (Funa, K., y col., *Cancer Res*, 1990, 50 (3), 748-53) y pulmón (Antoniades, H.N., y col., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89 (9), 3942-6). La activación independiente de ligandos del receptor se encuentra en menor medida, pero se ha informado en la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) en la que un suceso de translocación cromosómica forma una proteína de fusión entre el factor TEL de transcripción de tipo Ets y el receptor de PDGF. Además, se han encontrado la activación de mutaciones en el PDGFR en tumores del estroma gastrointestinal en los que no está implicada la activación de c-Kit (Heinrich, M.C., y col., *Science*, 2003, 9, 9).

Determinados inhibidores de PDGFR interferirán con el desarrollo del estroma del tumor y se cree que inhiben el crecimiento tumoral y la metástasis.

Otro regulador principal de la angiogénesis y de la vasculogénesis tanto en el desarrollo embrionario como en algunas enfermedades dependientes de la angiogénesis es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF; también denominado factor de permeabilidad vascular, VPF). El VEGF representa una familia de isoformas de mitógenos que existen en formas homodiméricas debido al corte y empalme alternativo del ARN. Se informa que las isoformas del VEGF son muy específicas para las células endoteliales vasculares (para revisiones, véase: Farrara y col., *Endocr. Rev* 1992, 13, 18; Neufeld y col., *FASEB J.* 1999, 13, 9).

Se informa que la expresión de VEGF está inducida por la hipoxia (Shweiki y col., *Nature* 1992, 359, 843), así como por una diversidad de citoquinas y factores de crecimiento, tales como interleuquina-1, interleuquina -6, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento transformante. Hasta la fecha, se ha informado que VEGF y los miembros de la familia de VEGF se unen a una o más de tres tirosina quinasa receptoras de transmembrana (Mustonen y col., *J. Cell Biol.*, 1995, 129, 895), el receptor 1 de VEGF (también conocido como flt-1 (tirosina quinasa-1 de tipo fms)), VEGFR-2 (también conocido como dominio de inserción de quinasa que contiene receptores (KDR), el análogo murino del KDR se conoce como quinasa-1 de hígado fetal (FLK-1)), y VEGFR-3 (también conocido como flt-4). Se ha demostrado que KDR y flt-1 tienen diferentes propiedades de transducción de señales (Waltenberger y col., *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 26988); Park y col., *Oncogene* 1995, 10, 135). Por lo tanto, KDR experimenta una fuerte fosforilación de tirosina dependiente de ligandos en células intactas, mientras que flt-1 presenta una respuesta débil. Por lo tanto, se cree que la unión a KDR es un requisito crítico para la inducción del espectro completo de respuestas biológicas mediadas por VEGF.

In vivo, VEGF desempeñan un papel central en la vasculogénesis, e induce angiogénesis y la permeabilización de los vasos sanguíneos. La expresión del VEGF desregulado contribuye al desarrollo de un número de enfermedades que se caracterizan por angiogénesis anómala y/o procesos de hiperpermeabilidad. Se cree que la regulación de la cascada de transducción de señales mediada por VEGF por algunos agentes puede proporcionar un modo útil para el control de la angiogénesis anómala y/o de procesos de hiperpermeabilidad.

La angiogénesis se considera un requisito previo importante para el crecimiento de los tumores con un tamaño superior a aproximadamente 1-2 mm. El oxígeno y los nutrientes se pueden suministrar a las células en tumores de

menos de ese límite a través de difusión. Sin embargo, se cree que cada tumor depende de la angiogénesis para el crecimiento continuado después de haber alcanzado un determinado tamaño. Las células tumorigénicas dentro de regiones hipóxicas de tumores responden por estimulación de la producción de VEGF, que desencadena la activación de células endoteliales quiescentes para estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos. (Shweiki y col., Proc. Nat'l. Acad. Sci., 1995, 92, 768). Además, la producción de VEGF en regiones tumorales en las que no se produce angiogénesis puede evolucionar a través de la vía de transducción de señal ras (Grugel y col., J. Biol. Chem., 1995, 270, 25915; Rak y col., Cancer Res. 1995, 55, 4575). Estudios de hibridación in situ han demostrado que el ARNm de VEGF está fuertemente regulado de forma positiva en una amplia diversidad de tumores humanos, que incluyen cáncer de pulmón (Mattern y col., Br. J. Cancer 1996, 73, 931), tiroides (Viglietto y col., Oncogene 1995, 11, 1569), mama (Brown y col., Human Pathol. 1995, 26, 86), tracto gastrointestinal (Brown y col., Cancer Res. 1993, 53, 4727; Suzuki y col., Cancer Res. 1996, 56, 3004), riñón y vejiga (Brown y col., Am. J. Pathol. 1993, 143, 1255), ovario (Olson y col., Cancer Res. 1994, 54, 1255), y cuello del útero (Guidi y col., J. Nat'l Cancer Inst. 1995, 87, 12137) carcinomas, así como angiosarcoma (Hashimoto y col., Lab. Invest. 1995; 73, 859) y varios tumores intracraneales (Plate y col., Nature 1992, 359, 845; Phillips y col., Int. J. Oncol. 1993, 2, 913; Berkman y col., J. Clin. Invest., 1993, 91, 153). Se ha demostrado la neutralización de anticuerpos monoclonales para KDR es eficaz en el bloqueo de la angiogénesis tumoral (Kim y col., Nature 1993, 362, 841; Rockwell y col., Mol. Cell. Differ. 1995, 3, 315).

La sobreexpresión de VEGF, por ejemplo en condiciones de hipoxia extrema, puede conducir a la angiogénesis intraocular, lo que da como resultado hiperproliferación de los vasos sanguíneos, lo que conduce finalmente a la ceguera. Dicha cascada de sucesos se ha observado para una serie de retinopatías, que incluyen retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana, y retinopatía del prematuro (Aiello y col., New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer y col., Lab. Invest. 1995, 72, 638), y degeneración macular relacionada con la edad (AMD; véase, Lopez y col., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855).

En la artritis reumatoide (AR), el crecimiento de cataratas vasculares puede estar mediado por la producción de factores angiogénicos. Los niveles de VEGF inmunorreactivo son elevados en el fluido sinovial de pacientes con AR, mientras que los niveles de VEGF eran bajos en el fluido sinovial de pacientes con otras formas de artritis tal como enfermedad degenerativa de las articulaciones (Koch y col., J. Immunol. 1994, 152, 4149). Se ha demostrado que el inhibidor de la angiogénesis AGM-170 evitar la neovascularización de la articulación en el modelo de artritis de colágeno de rata (Peacock y col., J. Exper. Med. 1992, 175, 1135).

El aumento de expresión de VEGF también se ha demostrado en la piel con psoriasis, así como trastornos ampollares asociados con la formación de ampollas subepidérmicas, tales como penfigoide ampolloso, eritema multiforme, y dermatitis herpetiforme (Brown y col., J. Invest. Dermatol. 1995, 104, 744).

Los factores de crecimiento endoteliales vasculares (VEGF, VEGF-C, VEGF-D) y sus receptores (VEGFR2, VEGFR3) no son solamente reguladores clave de la angiogénesis tumoral, sino también de la linfangiogénesis. VEGF, VEGF-C y VEGF-D se expresan en la mayoría de los tumores, principalmente durante períodos de crecimiento tumoral y, a menudo a niveles básicamente aumentados. La expresión de VEGF se estimula por hipoxia, citoquinas, oncogenes tales como ras, o por inactivación de los genes supresores de tumores (McMahon, G. Oncologist 2000, 5 (Supl. 1), 3-10; McDonald, N.Q.; Hendrickson, W.A. Cell 1993, 73, 421-424).

Las actividades biológicas de los VEGF se median a través de la unión a sus receptores. VEGFR3 (también denominado Flt-4) se expresa predominantemente en el endotelio linfático en tejidos adultos normales. La función de VEGFR3 se necesita para la formación de nuevos vasos linfáticos, pero no para el mantenimiento de los vasos linfáticos preexistentes. VEGFR3 también se regula de forma positiva en el endotelio de los vasos sanguíneos en los tumores. Recientemente, VEGF-C y VEGF-D, ligandos para VEGFR3, se han identificado como reguladores de la linfangiogénesis en mamíferos. La linfangiogénesis inducida por factores linfangiogénicos asociados a tumores podría promover el crecimiento de nuevos vasos en el tumor, proporcionando a las células tumorales acceso a la circulación sistémica. Las células que invaden los vasos linfáticos podrían encontrar su camino en el torrente sanguíneo a través del conducto torácico. Estudios de expresión de tumores han permitido una comparación directa de la expresión de VEGF-C, VEGF-D y VEGFR3 con factores clínico-patológicos que se relacionan directamente con la capacidad de los tumores primarios para propagarse (por ejemplo, implicación de los ganglios linfáticos, invasión linfática, metástasis secundarias, y supervivencia libre de enfermedad). En muchos casos, estos estudios demuestran una correlación estadística entre la expresión de factores linfangiogénicos y la capacidad de un tumor sólido primario para experimentar metástasis (Skobe, M. y col., Nature Med. 2001, 7 (2), 192-198; Stacker, S.A. y col., Nature Med. 2001, 7 (2), 186-191; Makinen, T. y col., Nature Med. 2001, 7 (2), 199-205; Mandriota, S.J. y col., EMBO J. 2001, 20 (4), 672-82; Karpanen, T. y col., Cancer Res. 2001, 61 (5), 1786-90; Kubo, H. y col., Blood 2000, 96 (2), 546-53).

La hipoxia parece ser un estímulo importante para la producción de VEGF en las células malignas. Se requiere la activación de la p38 MAP quinasa para la inducción de VEGF por células tumorales como respuesta a la hipoxia (Blaschke, F. y col., Biochem Biophys Res Commun 2002, 296, 890-896; Shemirani, B. y col., Oral Oncology 2002, 38, 251-257). Además de su implicación en la angiogénesis a través de la regulación de la secreción de VEGF, la p38 MAP quinasa promueve la invasión de células malignas, y la migración de diferentes tipos de tumores a través de la regulación de la actividad de la colagenasa y la expresión del activador del plasminógeno uroquinasa (Laferriere, J. y col., J. Biol. Chem. 2001, 276, 33762-33772; Westermarck, J. y col., Cancer Res. 2000, 60, 7156-7162; Huang, S. y col., J. Biol. Chem. 2000, 275, 12266-12272; Simon, C. y col., Exp. Cell Res. 2001, 271, 344-355). Se han descrito que algunas diarilureas tienen actividad como serina-treonina quinasa y/o como inhibidores de la tirosina quinasa. Se ha demostrado la utilidad de estas diarilureas como un principio activo en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cáncer, trastornos de angiogénesis, y trastornos inflamatorios. Véase Redman

y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 9-12; Smith y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2775-2778; Dumas y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 2047-2050; Dumas y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 2051-2054; Ranges y col., Book of Abstracts, 220° Encuentro Nacional de la ACS, Washington, DC, EE.UU., MEDI 149; Dumas y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1559-1562; Lowinger y col., Clin. Cancer Res. 2000, 6 (supl.), 335; Lyons y col., Endocr.-Relat. Cancer 2001, 8, 219-225; Riedl y col., Book of Abstracts, 92° Encuentro de la AACR, Nueva Orleans, LA, EE.UU., resumen 4956; Khire y col., Book of Abstracts, 93° Encuentro de la AACR, San Francisco, CA, EE.UU., resumen 4211; Lowinger y col., Curr. Pharm. Design 2002, 8, 99-110; Regan y col., J. Med. Chem. 2002, 45, 2994-3008; Pargellis y col., Nature Struct. Biol. 2002, 9(4), 268-272; Carter y col., Book of Abstracts, 92° Encuentro de la AACR, Nueva Orleans, LA, EE.UU., resumen 4954; Vincent y col., Book of Abstracts, 38° Encuentro de la ASCO, Orlando, FL, EE.UU., resumen 1900; Hilger y col., Book of Abstracts, 38° Encuentro de la ASCO, Orlando, FL, EE.UU., resumen 1916; Moore y col., Book of Abstracts, 38° Encuentro de la ASCO, Orlando, FL, EE.UU., resumen 1816; Strumberg y col., Book of Abstracts, 38° Encuentro de la ASCO, Orlando, FL, EE.UU., resumen 121; Madwed JB: Book of Abstracts, Protein Kinases: Novel Target Identification and Validation for Therapeutic Development, San Diego, CA, EE.UU., marzo de 2002; Roberts y col., Book of Abstracts, 38° Encuentro de la ASCO, Orlando, FL, EE.UU., resumen 473; Tolcher y col., Book of Abstracts, 38° Encuentro de la ASCO, Orlando, FL, EE.UU., resumen 334; y Karp y col., Book of Abstracts, 38° Encuentro de la AACR, San Francisco, CA, EE.UU., resumen 2753.

Derivados de piridina estructuralmente similares útiles en el tratamiento del cáncer se desvelan en el documento WO 2004 078747.

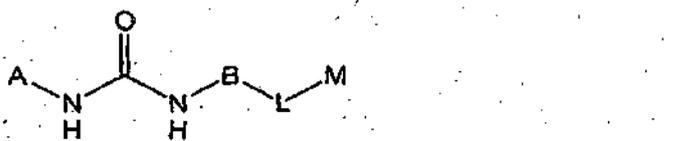
A pesar de los avances en la técnica, aún existe la necesidad de tratamientos para el cáncer y compuestos anticáncer.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a:

- (i) nuevos compuestos de fórmula (I) que siguen a continuación, sales, y formas diaestereoisoméricas de los mismos (tanto estereoisómeros aislados como mezclas de estereoisómeros), denominados colectivamente en el presente documento los "compuestos de la invención";
- (ii) composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la presente invención; y
- (iii) compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la presente invención para uso en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, trastornos hiperproliferativos y de angiogénesis, como un solo agente o en combinación con otros agentes anticáncer.

La fórmula I es tal como sigue a continuación:



A es pirimidina, opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes que son independientemente R^1 , OR^1 , $S(O)_pR^1$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $C(O)NR^1R^2$, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, o nitro;

B es fenilo, naftilo, o piridilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes que son independientemente alquilo C_1 - C_5 lineal o ramificado, haloalquilo C_1 - C_5 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_3 , hidroxilo, amino, alquilamino C_1 - C_3 , dialquilamino C_1 - C_6 , halógeno, ciano, o nitro.

B es preferentemente fenilo, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes que son independientemente alquilo C_1 - C_5 lineal o ramificado, haloalquilo C_1 - C_5 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_3 , hidroxilo, amino, alquilamino C_1 - C_3 , dialquilamino C_1 - C_6 , halógeno, ciano, o nitro.

L es un grupo de unión por puente que es:

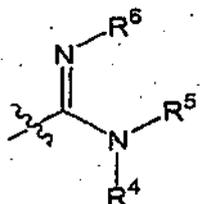
- (a) $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$,
- (b) $-(CH_2)_m-(CH_2)_n-$,
- (c) $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$,
- (d) $-(CH_2)_m-NR^3-(CH_2)_n-$,
- (e) $-(CH_2)_m-NR^3C(O)-(CH_2)_n-$,
- (f) $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, o
- (g) $-(CH_2)_m-C(O)NR^3-(CH_2)_n-$.

Los números enteros m y l se seleccionan independientemente entre 0-4 y por lo general se seleccionan entre 0-2. el grupo $-(CH_2)_m-(CH_2)_l-$ define un enlace sencillo en el que m y l son 0.

L es lo más preferentemente -O- o -S-.

5 M es un anillo de piridina o pirimidina, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan independientemente entre:

- 10 (1) alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado;
 (2) haloalquilo C_1-C_5 lineal o ramificado;
 (3) alcoxi C_1-C_3 ;
 (4) hidroxilo;
 (5) amino;
 (6) alquilamino C_1-C_3 ;
 (7) dialquilamino C_1-C_6 ;
 (8) halógeno;
 (9) nitro;
 15 (10) $C(O)NR^4R^5$;
 (11) $C(O)OR^4$;
 (12) $C(O)R^4$;
 (13) CN;
 (14) $C(S)NR^4R^5$;
 20 (15a) $C(O)NR^7-NR^4R^5$;
 (15b) $C(O)NR^7-R^4C(O)NR^4R^5$;
 (16) tetrazolilo;
 (17) imidazolilo;
 (18) imidazolin-2-ilo;
 25 (19) 1,3,4-oxadiazolin-2-ilo;
 (20) 1,3-tiazolin-2-ilo;
 (21) 5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-tiazolin-2-ilo;
 (22) 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolin-2-ilo; o
 (23) un grupo de fórmula



30 M es preferentemente piridina, opcionalmente sustituida con 1-3 sustituyentes que se seleccionan independientemente entre los grupos (1) a (13) que se han mencionado anteriormente.

Cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es independientemente

- 35 (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C_1-C_5 lineal, ramificado, o cíclico,
 (c) fenilo,
 (d) fenil-alquilo C_1-C_3 ,
 (e) alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado sustituido hasta con per-halo, o
 (f) $-(CH_2)_q-X$.

40 El sustituyente X es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que contiene al menos un átomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, que está saturado, parcialmente saturado, o es aromático, o un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S.

45 Además, R^4 y R^5 tomados conjuntamente pueden formar un anillo alifático de 5 o 6 miembros, que se puede interrumpir con un átomo seleccionado entre N, O o S. Este está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que son independientemente alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado sustituido hasta con per-halo, alcoxi C_1-C_3 , hidroxilo, oxo, carboxi, amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_6 , halógeno, ciano, o nitro.

R^6 es independientemente:

- 50 (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C_1-C_5 lineal, ramificado, o cíclico,
 (c) ciano,

- (d) nitro,
- (e) alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado sustituido hasta con per-halo, o
- (f) -C(O)R⁷, en el que R⁷ es alquilo C₁-C₅ lineal, ramificado, o cíclico.

R⁶ es preferentemente de forma independiente:

- 5 (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C₁-C₅ lineal, ramificado, o cíclico,
- (c) ciano o
- (d) nitro, y lo más preferentemente, R⁶ es independientemente:

- 10 (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C₁-C₅ lineal, ramificado, o cíclico, o
- (c) ciano.

R⁷ es hidrógeno, o alquilo C₁-C₅ lineal, ramificado, o cíclico.

La variable q es un número entero 0, 1, 2, 3 o 4. La variable p es un número entero 0, 1 o 2. Cuando cualquier resto está "sustituido", este puede tener hasta el número más elevado de sustituyentes indicados, y cada sustituyente se puede colocar en cualquier posición disponible en el resto y se puede unir a través de cualquier átomo disponible en el sustituyente. "Cualquier posición disponible" se refiere a cualquier posición en el resto que es químicamente accesible a través de medios conocidos en la técnica o enseñados en el presente documento y que no crea una molécula indebidamente inestable cuando existen dos o más sustituyentes en cualquier resto, cada sustituyente se define independientemente de cualquier otro sustituyente y, en consecuencia, puede ser el mismo o diferente. La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a que el resto modificado de este modo puede estar sin sustituir, o sustituido con el sustituyente o sustituyentes identificados.

Se entiende que dado que M es piridina, el término "hidroxi" como un sustituyente de piridina incluye 2-, 3-, y 4-hidroxipiridina, pero también incluye las estructuras que en la técnica se denominan 1-oxo-piridina, 1-hidroxi-piridina y N-óxido de piridina. Cuando en el presente documento se usa la forma en plural de los nombres de los compuestos, sales, y similares, esta se toma para que también signifique un solo compuesto, sal, o similares.

La expresión "alquilo C₁-C₅", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de uno a cinco átomos de carbono, que pueden ser lineales o ramificados con una o múltiples ramificaciones. Dichos grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo.

La expresión "haloalquilo C₁-C₅", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo saturado que tiene hasta cinco átomos de carbono, que está sustituido con al menos un átomo de halógeno, hasta perhalo. El radical puede ser lineal o ramificado con una o múltiples ramificaciones. El sustituyente o sustituyentes halo incluyen flúor, cloro, bromo, o yodo. Fluoro, cloro y bromo son preferentes, y fluoro y cloro son más preferentes. El sustituyente o sustituyentes halógeno se pueden colocar en cualquier carbono disponible. Cuando está presente más de un sustituyente halógeno sobre este resto, éstos pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de dichos sustituyentes alquilo halogenados incluyen clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y 1,1,2,2-tetrafluoroetilo.

El término "alcoxi C₁-C₃", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a tres átomos de carbono saturados que pueden ser lineales o ramificados con una o múltiples ramificaciones, e incluye dichos grupos tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi. Este también incluye grupos halogenados tales como 2,2-dicloroetoxi y trifluorometoxi.

Halo o halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo. Fluoro, cloro y bromo son preferentes, y flúor y cloro son más preferentes.

La expresión "alquilamina C₁-C₃", tal como se usa en el presente documento, se refiere a metilamino, etilamino, propilamino o isopropilamino. Ejemplos de dialquilamina C₁-C₆ incluyen dietilamino, etil-isopropilamino, metil-isobutilamino y dihexilamino. El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a anillos de heteroarilo tanto monocíclico como bicíclico. Heteroarilo monocíclico se refiere a un anillo monocíclico aromático que tiene de 5 a 6 átomos en el anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, siendo carbono los átomos restantes. Cuando más de un heteroátomo está presente en el resto, se seleccionan independientemente entre el otro o los otros de modo que pueden ser iguales o diferentes. Los anillos de heteroarilo monocíclico incluyen pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isoxazol, isotiazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, oxadiazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, y triazina.

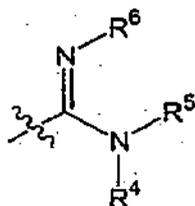
La expresión "heteroarilo bicíclico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a restos bicíclicos condensados en los que uno de los anillos se elige entre los anillos de heteroarilo monocíclico que se han descrito anteriormente y el segundo anillo es benceno u otro anillo de heteroarilo monocíclico que se ha descrito anteriormente. Cuando ambos anillos en el resto bicíclico son anillos de heteroarilo, éstos pueden ser iguales o diferentes, siempre y cuando sean químicamente accesibles mediante medios conocidos en la técnica. Los anillos de heteroarilo bicíclico incluyen estructuras aromáticas y cíclicas condensadas 5-5, 5-6, o 6-6 sintéticamente accesibles que incluyen, por ejemplo benzoxazol (benceno y oxazol condensados), indazol (benceno y pirazol condensados), quinolina (fenilo y piridina condensados), quinazolina (pirimidina y benceno condensados), imidazopirimidina (imidazol y pirimidina condensados), naftiridina (dos piridinas condensadas).

La expresión "anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que contiene al menos un átomo seleccionado entre oxígeno,

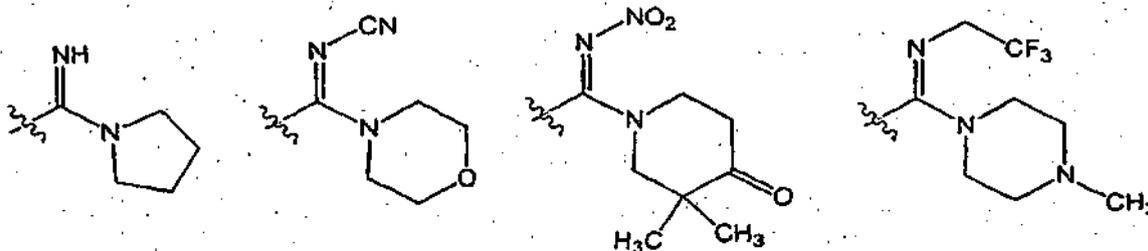
nitrógeno y azufre, que está saturado, parcialmente saturado, o es aromático" incluye tetrahidropirano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piperidina, piperidinona, tetrahidropirimidona, sulfuro de pentametileno, sulfuro de tetrametileno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiofeno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isoxazol, isotiazol, triazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina.

5

Ejemplos del grupo de fórmula



en la que R^4 y R^5 tomados conjuntamente pueden formar un anillo alifático de 5 o 6 miembros, que se puede interrumpir con un átomo seleccionado entre N, O o S, que está opcionalmente sustituido incluyen:



10

La expresión "fenil-alkilo C_1-C_3 " incluye 3-fenil-propilo, 2-fenil-1-metil-etilo. Ejemplos sustituidos incluyen 2-[2-clorofenil]etilo, 3,4-dimetilfenil-metilo.

Los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y de la naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S) o en la configuración (R,S). En determinados casos, también puede existir asimetría debido a la rotación restringida alrededor de un enlace dado, por ejemplo, el enlace central contiguo a dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados. Los sustituyente sobre un anillo también pueden estar presentes en la forma cis o trans. Se pretende que todas las configuraciones mencionadas (que incluyen enantiómeros y diastereómeros), se incluyan dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos preferentes son aquéllos con la configuración absoluta del compuesto de Fórmula I que produce la actividad biológica más deseable. Los isómeros o mezclas racémicas separados, puros o parcialmente purificados de los compuestos de la presente invención también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas se puede realizar mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

15

20

25

30

35

Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diaestereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activo o mediante la formación de diastereómeros covalentes. Ejemplos de ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoiltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diaestereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físicas y/o químicas mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. A continuación, las bases o los ácidos ópticamente activos se liberan de las sales diaestereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de los isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas para HPLC quiral), con o sin derivación convencional, elegidas de forma óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas para HPLC quiral adecuados se fabrican en Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, y todas se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de Fórmula I se pueden obtener del mismo modo mediante síntesis quirales usando materiales de partida ópticamente activos.

La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos tal como se desvela en el presente documento, tales como sales farmacéuticamente aceptables, de todos los compuestos de Fórmula (I). La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición ácida inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts," J.

40

Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas por reacción del compuesto principal, que actúa como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo, sales del ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano sulfónico, ácido alcanfor sulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen aquéllas en las que el compuesto principal actúa como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y colina. Además, los expertos en la materia reconocerán que las sales de adición ácida de los compuestos que se reivindican se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado a través de cualquiera de un número de procedimientos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada a través de una diversidad de procedimientos conocidos.

Las sales representativas de los compuestos de la presente invención incluyen las sales no tóxicas y las sales de amonio cuaternario amonio convencionales que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos con medios bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, dichas sales de adición ácida incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, cinnamato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, itaconato, lactato, maleato, mandelato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato, y undecanoato.

Las sales básicas incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de potasio y de sodio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, y sales de amonio con bases orgánicas tales como dicitohexilamina y N-metil-D-glucamina. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con dichos agentes como alumnos de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfato de dimetilo, dietilo, y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Determinados compuestos de la presente invención se pueden modificar adicionalmente con grupos funcionales lábiles que se extienden después de la administración *in vivo* para formar el agente activo precursor y el grupo de derivatización farmacológicamente inactivo (funcional). Estos derivados, denominados normalmente profármacos, se pueden usar, por ejemplo, para alterar las propiedades fisicoquímicas del agente activo, para dirigir el agente activo a un tejido específico, para alterar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del agente activo, y para reducir efectos secundarios indeseables.

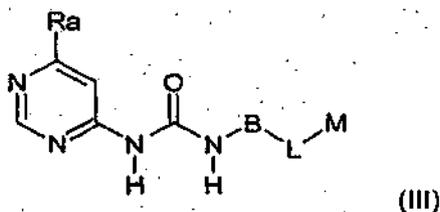
Los profármacos incluyen, por ejemplo, los ésteres de compuestos apropiados de la presente invención que se toleran bien, ésteres farmacéuticamente aceptables tales como ésteres de alquilo que incluyen ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o pentilo. Los ésteres adicionales tales como fenil-alquilo C₁-C₅ se pueden usar, aunque es preferente el éster de metilo.

Los procedimientos para sintetizar profármacos se describen en las siguientes revisiones sobre la materia:

- Higuchi, T.; Stella, V. eds. Prodrugs As Novel Drug Delivery Systems. ACS Symposium Series. American Chemical Society: Washington, DC (1975).
- Roche, E. B. Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs. American Pharmaceutical Association: Washington, DC (1977).
- Sinkula, A. A.; Yalkowsky, S. H. J Pharm Sci. 1975, 64, 181-210.
- Stella, V. J.; Charman, W. N. Naringrekar, V. H. Drugs 1985, 29, 455-473.
- Bundgaard, H., ed. Design of Prodrugs. Elsevier: Nueva York (1985).
- Stella, V. J.; Himmelstein, K. J. J. Med. Chem. 1980, 23, 1275-1282.
- Han, H-K; Amidon, G. L. AAPS Pharmsci 2000, 2, 1-11.
- Denny, W. A. Eur. J. Med. Chem. 2001, 36, 577-595.
- Wermuth, C. G. en Wermuth, C. G. ed. The Practice of Medicinal Chemistry Academic Press: San Diego (1996), 697-715.
- Balant, L. P.; Doelker, E. en Wolff, M. E. ed. Burgers Medicinal Chemistry And Drug Discovery John Wiley e Hijos: Nueva York (1997), 949-982.

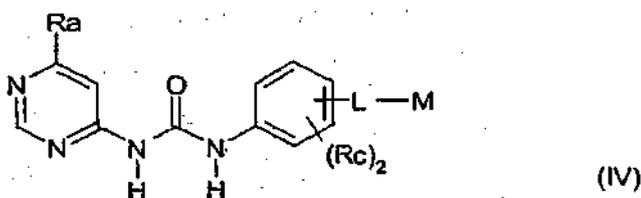
Los metabolitos de los compuestos incluyen derivados oxidados de los compuestos de Fórmula I, en la que uno o más de los hidrógenos están sustituidos con un grupo hidroxilo; que incluye derivados en los que el átomo de nitrógeno del grupo piridina está en la forma de óxido, denominado en la técnica 1-oxo-piridina o tiene un sustituyente hidroxilo, denominado en la técnica 1-hidroxipiridina.

Los compuestos de interés dentro del alcance de fórmula I tienen la fórmula (III) que incluye las sales y las formas diaestereoisoméricas de las mismas,



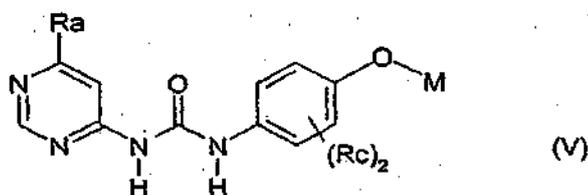
en la que Ra es R¹, OR¹ o ciano; y B, L y M son tal como se han definido anteriormente.

Otro grupo de compuestos de interés dentro del alcance de fórmula I tienen la fórmula (IV) que incluye las sales y las formas diastereoisoméricas de las mismas,



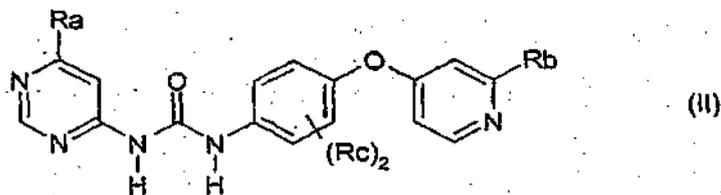
5 en la que Ra es R¹, OR¹ o ciano; cada Rc es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₃ o hidroxilo; y L y M son tal como se han definido anteriormente.

10 Otro grupo de compuestos de interés dentro del alcance de fórmula I tienen la fórmula (V) que incluye las sales y las formas diastereoisoméricas de las mismas,



en la que Ra, Rc y M son tal como se han definido anteriormente. En los grupos de interés, M es piridina en las fórmulas III, IV y V, y por lo general está sustituida con C(O)NR⁴R⁵ o CN. En determinados grupos de interés, C(O)NR⁴R⁵ es C(O)NHCH₃ o C(O)NH₂.

15 Un grupo adicional de compuestos de interés tienen la fórmula (II) que incluye las sales y las formas diastereoisoméricas de las mismas,



en la que Ra; Rc son tal como se han definido anteriormente y Rb es

- 20 (1) alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado;
 (2) haloalquilo C₁-C₅ lineal o ramificado;
 (3) alcoxi C₁-C₃;
 (4) hidroxilo;
 (5) amino;
 25 (6) alquilamino C₁-C₃;
 (7) dialquilamino C₁-C₆;
 (8) halógeno;
 (9) nitro;
 (10) C(O)NR⁴R⁵;

- (11) C(O)OR⁴;
 (12) C(O)R⁴;
 (13) CN;
 (14) C(S)NR⁴R⁵;
 5 (15) C(O)NR⁷-R⁴C(O)NR⁴R⁵; o
 (16) hidrógeno;

con cada uno de R¹, R⁴, R⁵ y R⁷ independientemente tal como se ha definido anteriormente.

- Para un grupo de compuestos de Fórmula II de interés, Rb es alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado; alcoxi C₁-C₃; halógeno; C(O)NR⁴R⁵; CN; C(S)NR⁴R⁵ o C(O)NR⁷-R⁴C(O)NR⁴R⁵. Para otro grupo de compuestos de fórmula II de interés, Rb es alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado; halógeno; C(O)NR⁴R⁵ o CN. En un subgrupo adicional, Rb es C(O)NR⁴R⁵ o CN o Rb es solamente C(O)NR⁴R⁵.

Para los compuestos de fórmula II y los grupos de los mismos que se han mencionado anteriormente, existen subgrupos en los que cada R_c, independientemente, es hidrógeno o flúor y Rb es C(O)NHCH₃ o C(O)NH₂.

Procedimientos Preparativos Generales

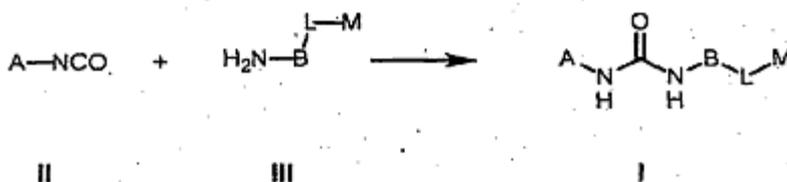
- 15 Los procedimientos en particular a usar en la preparación de los compuestos usados en la esta realización de la invención depende del compuesto específico deseado. Dichos factores así como la selección de los sustituyentes específicos desempeñan un papel en la ruta a seguir en la preparación de los compuestos específicos de la presente invención. Estos factores que los reconoce fácilmente un experto en la materia.

- 20 Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante el uso de reacciones y procedimientos químicos conocidos. Sin embargo, los siguientes procedimientos preparativos generales se presentan para ayudar al lector a sintetizar los compuestos de la presente invención, con ejemplos en particular más detallados que se presentan a continuación en la sección experimental que describe los ejemplos de trabajo.

- 25 Todos los grupos variables de estos procedimientos son tal como se describe en la descripción genérica sino se definen específicamente a continuación. Cuando un grupo o sustituyente variable con un símbolo dado se usa más de una vez en una estructura dada, se debe entender que cada uno de estos grupos o sustituyentes puede variar independientemente dentro del intervalo de definiciones para ese símbolo. Se reconoce que los compuestos de la invención con cada grupo funcional opcional que se reivindica no se pueden preparar con cada uno de los procedimientos que se indican a continuación. Dentro del alcance de cada procedimiento, se usan sustituyentes opcionales que son estables en las condiciones de reacción, o los grupos funcionales que pueden participar en las reacciones están presentes en la forma protegida cuando sea necesario, y la retirada de dichos grupos protectores se completa en las etapas apropiadas con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

- 30 Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con procedimientos químicos convencionales, y/o tal como se desvela a continuación, a partir de materiales de partida que están disponibles en el mercado o se pueden producir de acuerdo con procedimientos químicos convencionales, de rutina. Los procedimientos generales para la preparación de los compuestos se proporcionan a continuación, y la preparación de de los compuestos representativos se ilustra específicamente en los ejemplos.

Procedimiento General 1

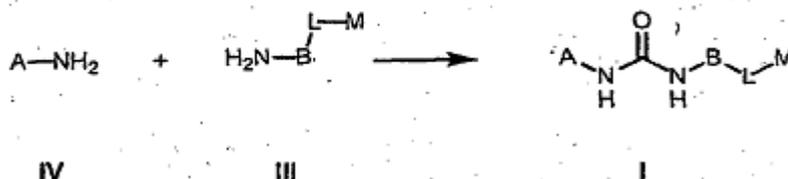


- Los compuestos (I) se pueden sintetizar de acuerdo con la secuencia de reacción que se muestra en el Procedimiento General 1 mencionada anteriormente. Por lo tanto, los compuestos (I) se pueden sintetizar haciendo reaccionar los compuestos de amino (III) con los compuestos de isocianato (II).

- Los compuestos (II) están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos normalmente por los expertos en la materia, por ejemplo a partir de tratamiento de una amina con fosgeno o un equivalente del fosgeno tal como clorocarbonato de triclorometilo (difosgeno), carbonato de bis(triclorometilo) (trifosgeno), o *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI); o, como alternativa mediante una transposición de tipo Curtius de una amida, o un derivado de ácido carboxílico, tal como un éster, un haluro de ácido o un anhídrido. Los compuestos (III) están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos normalmente por los expertos en la materia.

5 Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el Procedimiento General 2, en el que las aminopirimidinas de fórmula (IV) y los compuestos de amino de fórmula (III) se acoplan entre sí para formar una urea de Fórmula (I), con el uso de un agente de acoplamiento tal como carbonildiimidazol, fosgeno, difosgeno, trifosgeno, y similares. La etapa de acoplamiento se puede realizar en un disolvente inerte tal como dioxano, éter dietílico, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, tolueno, y similares, a una temperatura seleccionada entre 0 °C y temperatura de reflujo. Este acoplamiento se puede conseguir usando estos reactivos solos, o, en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como se describe en la técnica.

Procedimiento General 2



10 Además, las preparaciones específicas de diaril ureas que se describen en la bibliografía de patentes, y se pueden adaptar a los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, Miller S. y col., "Inhibition of p38 Kinase using Symmetrical and Unsymmetrical Diphenyl Ureas" Sol. Int. de PCT WO 99 32463, Miller, S y col. "Inhibition of raf Kinase using Symmetrical and Unsymmetrical Substituted Diphenyl Ureas" Sol. Int. de PCT, WO 99 32436, Dumas, J. y col., "Inhibition of p38 Kinase Activity using Substituted Heterocyclic Ureas" Sol. Int. de PCT, WO 99 32111, Dumas, J. y col., "Method for the Treatment of Neoplasm by Inhibition of raf Kinase using N-Heteroaryl-N'-(hetero)arylureas" Sol. Int. de PCT, WO 99 32106, Dumas, J. y col., "Inhibition of p38 Kinase Activity using Aryl- and Heteroaryl- Substituted Heterocyclic Ureas" Sol. Int. de PCT, WO 99 32110, Dumas, J., y col., "Inhibition of raf Kinase using Aryl- and Heteroaryl- Substituted Heterocyclic Ureas" Sol. Int. de PCT, WO 99 32455, Riedl, B., y col., "O-Carboxy Aryl Substituted Diphenyl Ureas as raf Kinase Inhibitors" Sol. Int. de PCT, WO 00 42012, Riedl, B., y col., "O-Carboxy Aryl Substituted Diphenyl Ureas as p38 Kinase Inhibitors" Sol. Int. de PCT, WO 00 41698, Dumas, J. y col. "Heteroaryl ureas containing nitrogen hetero-atoms as p38 kinase inhibitors" *Publ. de Sol. de Pat. de Estados Unidos*, US 20020065296, Dumas, J. y col. "Preparation of N-aryl-N'-[(acylphenoxy)phenyl]ureas as raf kinase inhibitors" Sol. Int. de PCT, WO 02 62763, Dumas, J. y col. "Inhibition of raf kinase using quinolyl, isoquinolyl or pyridyl ureas" Sol. Int. de PCT, WO 02 85857, Dumas, J. y col. "Preparation of quinolyl, isoquinolyl or pyridylureas as inhibitors of raf kinase for the treatment of tumors and/or cancerous cell growth" *Publ. de Sol. de Pat. de Estados Unidos*, US 20020165394.

15 La reacción de los compuestos (II) con (III) se realiza preferentemente en un disolvente. Los disolventes adecuados comprenden los disolventes orgánicos habituales que son inertes en las condiciones de reacción. Los ejemplos incluyen éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano, fracciones de aceite mineral; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, dicloroetano, tricloroetileno, clorobenceno; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol; ésteres tales acetato de etilo; cetonas tales como acetona; nitrilos tales como acetonitrilo; compuestos heteroaromáticos tales como piridina; disolventes polares tales como dimetil formamida y tris-amida del ácido hexametil fosfórico; y mezclas de de los disolventes mencionados anteriormente. Son preferentes tolueno, benceno, y diclorometano.

20 Los compuestos (III) se usan generalmente en una cantidad de 1 a 3 moles por mol de los compuestos (II); es preferente una cantidad equimolar o ligero exceso de los compuestos (III).

25 La reacción de los compuestos (II) con (III) se realiza generalmente dentro de un intervalo de temperatura relativamente amplio. En general, se realiza en un intervalo de temperaturas de -20 a 200 °C, preferentemente de 0 a 100 °C, y más preferentemente de 25 a 50 °C. Las etapas de esta reacción se realizan generalmente a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible realizarla a presión superatmosférica o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 50 a 500 kPa). El tiempo de reacción puede variar generalmente dentro de un intervalo relativamente amplio. En general, la reacción finaliza después de un período de 2 a 24 horas, preferentemente de 6 a 12 horas.

30 Las transformaciones sintéticas que se pueden usar en la síntesis de compuestos de Fórmula I y en la síntesis de compuestos intermedios implicados en la síntesis de compuestos de Fórmula I son conocidas o son accesibles por un experto en la materia. Las colecciones de transformaciones sintéticas se pueden encontrar en recopilaciones, tales como:

- J. March. *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed.; John Wiley: Nueva York (1992)
- R.C. Larock. *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª ed.; Wiley-VCH: Nueva York (1999)
- F.A. Carey; R.J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry*, 2ª ed.; Plenum Press: Nueva York (1984)
- T.W. Greene; P.G.M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed.; John Wiley: Nueva York (1999)

- L.S. Hegedus. Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, 2ª ed., University Science Books: Mill Valley, CA (1994)
 - LA. Paquette, Ed. The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis; John Wiley: Nueva York (1994)
 - 5 • A.R. Katritzky; O. Meth-Cohn; C.W. Rees, Eds. Comprehensive Organic Functional Group Transformations; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1995)
 - G. Wilkinson; F.G. A. Stone; E.W. Abel, Eds. Comprehensive Organometallic Chemistry; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1982)
 - B.M. Trost; I. Fleming. Comprehensive Organic Synthesis; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1991)
 - 10 • A.R. Katritzky; C.W. Rees Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1984)
 - A.R. Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven, Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1996)
 - C. Hansch; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds. Comprehensive Medicinal Chemistry; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1990).
- 15 Además, revisiones recurrentes de metodología sintética y temas relacionados incluyen Organic Reactions; John Wiley: Nueva York; Organic Syntheses; John Wiley: Nueva York; Reagents for Organic Synthesis: John Wiley: Nueva York; The Total Synthesis of Natural Products; John Wiley: Nueva York; The Organic Chemistry of Drug Synthesis; John Wiley: Nueva York; Annual Reports in Organic Synthesis; Academic Press: San Diego CA; y Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl); Thieme: Stuttgart, Alemania. Además, las bases de datos de transformaciones sintéticas incluyen *Chemical Abstracts*, que se puede buscar usando CAS OnLine o SciFinder, *Handbuch der Organischen Chemie* (Beilstein), que se puede buscar usando SpotFire, y REACCS.
- 20

La preparación de los compuestos de la presente invención se ilustra adicionalmente en los Ejemplos 1-13.

Composiciones de los compuestos de la presente invención

- 25 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden usar para conseguir el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente con necesidad de las mismas. Un paciente, para el fin de la presente invención, es un mamífero, que incluye un ser humano, con necesidad de tratamiento de la afección por la enfermedad en particular.
- 30 Los compuestos activos de la presente invención pueden actuar por vía sistémica y/o por vía local. Para este fin, se pueden administrar de una forma adecuada, tal como por ejemplo mediante administración oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival o auricular o en forma de un implante o endoprótesis vascular. El compuesto activo se puede administrar en formas adecuadas para estos modos de administración.
- 35 Las formas adecuadas de administración oral son aquéllas de acuerdo con la técnica anterior que funcionan mediante la liberación del compuesto activo rápidamente y/o en una forma modificada o controlada y que contienen el compuesto activo en una forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como por ejemplo comprimidos (que están sin revestir o revestidos, por ejemplo con revestimientos entéricos o revestimientos que se disuelven después de un retardo en el tiempo o revestimientos insolubles que controlan la liberación del compuesto activo), comprimidos o películas/oblas que se desintegran rápidamente en la cavidad oral o películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, polvos, emulsiones, suspensiones y soluciones.
- 40 La administración parenteral se puede realizar evitando una etapa de absorción (por ejemplo, mediante administración intravenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbal) o incluyendo absorción (por ejemplo, mediante administración intramuscular, subcutánea, intracutánea o intraperitoneal). Las formas de administración parenteral adecuadas son por ejemplo formulaciones de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados y polvos estériles.
- 45 Las formas de administración adecuadas para otros modos de administración son por ejemplo dispositivos de inhalación (tales como por ejemplo inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones y pulverizaciones; comprimidos o películas/oblas para administración lingual, sublingual o bucal o cápsulas, supositorios, preparaciones para oído y ojo, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (nociones o mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, pomadas, cremas, sistemas transdérmicos o terapéuticos, lociones lechosas, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes o endoprótesis vasculares.
- 50 Los compuestos activos se pueden convertir en las formas de administración que se han mencionado anteriormente de una forma conocida por el experto en la materia y de acuerdo con la técnica anterior usando agentes auxiliares farmacéuticamente adecuados, inertes, no tóxicos. Los últimos incluyen por ejemplo excipientes (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, etc.), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), agentes emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecil sulfato sódico, oleato de polioxisorbitán, etc.), aglutinantes (por ejemplo, polivinil pirrolidona), polímeros sintéticos y/o naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo,
- 55

pigmentos inorgánicos tales como óxidos de hierro) o agentes correctores del sabor y/o el olor.

Procedimiento para tratar trastornos hiperproliferativos

La presente invención también se refiere a los compuestos de Fórmula I y a composiciones farmacéuticas que los contienen para uso en un procedimiento para tratar trastornos hiperproliferativos en mamíferos, incluyendo el cáncer.

5 La expresión "trastornos hiperproliferativos" y/o "cáncer" no solamente se refiere a tumores sólidos, tales como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes, sino que también incluye linfomas, sarcomas, y leucemias.

10 Los ejemplos de cáncer de mama incluyen carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular no invasivo, carcinoma ductal in situ, y carcinoma lobular in situ. Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen carcinoma de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Ejemplos de cánceres de cerebro incluyen tronco cerebral y glioma hipotalámico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

15 Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen cáncer de próstata y de testículos. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen cáncer de endometrio, cuello del útero, ovario, vaginal, y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen los cánceres anal, colon, colorrectal, esófago, vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, intestino delgado, y glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen cánceres de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, y uretra.

20 Los cánceres oculares incluyen melanoma intraocular y retinoblastoma.

Ejemplos de cánceres de hígado incluyen carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de conductos biliares intrahepáticos), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

25 Los cánceres de piel incluyen carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel, y cáncer de piel no melanoma.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen cáncer de laringe / hipofaringe / nasofaríngeo / orofaríngeo, y cáncer de labio y cavidad oral. Los linfomas incluyen linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de linfocitos T, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

30 Los sarcomas incluyen sarcoma del tejido blando, fibrosarcoma, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas.

35 Estos trastornos se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y se pueden tratar mediante la administración de los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

40 Cualquier raf o polipéptido VEGFR se puede modular de acuerdo con la presente invención, incluyendo formas de tipo tanto silvestre como mutante. Raf o raf-1 quinasa es una familia de de serina/treonina quinazas que comprenden al menos tres miembros de la familia, A-Raf, B-Raf, y c-raf o Raf-1. Véase, por ejemplo, Dhillon y Kolch, Arch. Biochem. Biophys., 404:3-9, 2002. C-Raf y B-Raf son objetivos preferentes para los compuestos de la presente invención. La activación de mutaciones de B-Raf (por ejemplo, V599E mutante) se han identificado en diversos tipos de cáncer, que incluyen melanoma, y los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para inhibir su actividad. Las mutaciones, incluyen mutaciones en K-RAS; mutaciones en el gen BRAF, tales como mutaciones en la posición 599, tal como V599E, y/o en las posiciones 461, 462, 463, 465, 468, 593, 596, 60, etc, que se asocian con cánceres, tales como melanoma.

45 VEGFR-2, tal como se ha indicado anteriormente, desempeña un papel en la angiogénesis, y por lo tanto su inhibición es útil para tratar tumores y otras enfermedades asociadas con la neovascularización, incluyendo artritis reumatoide, osteoartritis, asma, fibrosis pulmonar, degeneración macular relacionada con la edad (ARMD), retinopatía diabética, degeneración macular y retinopatía del prematuro (ROP), endometriosis, cáncer, enfermedad de Coats, neovascularización retiniana periférica, glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, etc.

50 Los procedimientos de la presente invención incluyen la modulación de la proliferación de células tumorales, incluyendo la inhibición de la proliferación celular. Este último indica que el crecimiento y/o la diferenciación de las células tumorales se reduce, disminuye, decrece, ralentiza, etc. El término "proliferación" incluye cualquier proceso que se refiere al crecimiento y a la división celular, e incluye diferenciación y apoptosis. Tal como se ha analizado anteriormente, las quinazas raf desempeñan un papel clave en la activación de la cascada de señalización citoplásmica implicada en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Por ejemplo, los estudios han encontrado que la inhibición de c-Raf-1 por oligonucleótidos anti-sentido puede bloquear la proliferación celular (véase anteriormente). Cualquier cantidad de inhibición se considera terapéutica.

60 Adicionalmente, la presente invención se refiere a procedimientos de identificación sistemática de pacientes para determinar su susceptibilidad a los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, la presente invención se

refiere procedimientos para seleccionar sujetos que tienen una enfermedad para el tratamiento con un compuesto de fórmula I, que comprende, una o más de las siguientes etapas en cualquier orden eficaz, por ejemplo, medir la expresión o la actividad de Raf, VEGFR-2, u otros receptores de quinasa, en una muestra obtenida de un sujeto que tiene una enfermedad, y administrar dicho compuesto de fórmula I a los sujetos que se identifican como que padecen altos niveles de expresión o de actividad, en los que dicho compuesto es un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1.

El término "susceptibilidad" se usa ampliamente para indicar, por ejemplo, la capacidad para responder, toxicidad u otros efectos adversos, etc. Por ejemplo, la divulgación se refiere a procedimientos para determinar si una afección se puede modular con un compuesto que se desvela en el presente documento, que comprende medir la expresión por la actividad de Raf, VEGFR-2, u otras proteínas quinasa en células que tienen dicha afección. Los resultados se pueden usar para determinar o para predecir si un sujeto responderá a un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, cuando la afección es un tumor, los procedimientos se pueden usar para predecir si el tumor es susceptible a los compuestos de la presente invención. Con el término "susceptible", se hace referencia a que el tumor se puede tratar con él, por ejemplo, provocando la regresión del tumor o la muerte celular, inhibiendo la proliferación celular, inhibiendo el crecimiento tumoral, inhibiendo la metástasis tumoral, etc.

Si una afección, tal como un tumor, es susceptible a un compuesto de la presente invención, se puede determinar de forma rutinaria. Por ejemplo, las células o los tejidos (por ejemplo, células tumorales, una muestra de biopsia, etc.) que presentan la afección se pueden someter a ensayo para la presencia y/o la actividad de Raf, VEGFR-2, u otras proteínas quinasa. Cuando se identifican niveles de expresión y/o actividad elevados, esto puede indicar que el sujeto responde a, y se beneficia de, un compuesto de la presente invención. Los niveles de expresión genética (por ejemplo, niveles de ARNm), amplificación genética, o actividad del producto genético (por ejemplo, actividad de tirosina quinasa) se pueden usar para caracterizar el estado de la célula con respecto a la vía del gen y de señalización correspondientes. Por ejemplo, los genes diana de la presente invención poseen actividad de tirosina quinasa, y por lo tanto la actividad de quinasa se puede usar para evaluar el estado de la célula o del tejido. En el ejemplo que sigue a continuación, la actividad se midió observando en los niveles del sustrato fosforilado por ella. Esto se puede hacer cuantitativamente (por ejemplo, usando isótopos, espectroscopía, etc.) o semicuantitativamente tal como en el ejemplo en el que los niveles se evaluaron visualmente y a los que se les asignó un nivel de intensidad de +1 a +4. Se puede considerar que una célula o tejido que tiene un alto nivel de sustrato fosforilado (y un número elevado de células que presentan la actividad aumentada) tiene un alto nivel de actividad de la quinasa, y por lo tanto, puede ser un candidato para la terapia con un compuesto de la presente invención. Se puede evaluar más de una actividad, y los resultados de varias dianas se pueden usar para decidir si una afección de un sujeto (por ejemplo, un tumor) será sensible a un compuesto de la presente invención.

Los altos niveles de actividad de diana pueden ser relativos a un control u otro patrón. Por ejemplo, en el ejemplo que sigue a continuación, altos niveles de actividad se tomaban con referencia a un tipo celular (estroma) en la sección de tejido que normalmente no expresa niveles sustanciales del gen diana. Por lo tanto, se pueden presentar altos niveles en los que las células expresan una cantidad estadísticamente mayor de actividad medida o de sustrato fosforilado que el patrón o control usado como comparación. También se pueden producir niveles elevados en los que un 25 % o más células expresan la actividad de diana.

Además, el procedimiento puede comprender una etapa de comparar la expresión en una muestra con un control normal, o la expresión en una muestra obtenida a partir de tejido normal o no afectado. La comparación se puede hacer manualmente, frente a un patrón, de una forma electrónica (por ejemplo, frente a una base de datos), etc. El control normal puede ser una muestra patrón que se proporciona con el ensayo; se puede obtener a partir de tejido adyacente, pero no afectado, del mismo paciente; o, pueden ser valores determinados previamente, etc. Se puede determinar la expresión genética, la expresión de proteínas (por ejemplo, abundancia en una célula), la actividad de la proteína (por ejemplo, actividad de la quinasa), etc.

Por ejemplo, una biopsia de un paciente con cáncer se puede someter a ensayo para la presencia, cantidad, y/o actividad de Raf, VEGFR-2, u otras proteínas quinasa. El aumento de expresión o de actividad de uno o más de éstos puede indicar que el cáncer puede ser objeto de tratamiento con un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, la actividad de raf se puede controlar por su capacidad para iniciar la cascada que conduce a la fosforilación de ERK (es decir, raf/MEK/ERK), dando como resultado fosfo-ERK. El aumento de los niveles de fosfo-ERK en un cáncer muestra que su actividad raf es elevada, lo que sugiere el uso de compuestos de la presente invención para tratarlo. Además de las muestras de biopsia, la fosfo-ERK (otros marcadores) también se puede medir en otros fluidos corporales, tales como suero, sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, etc, tal como en linfocitos de sangre periférica (PBL). En este último caso, la inhibición de la fosforilación de ERK se puede medir después de la activación con acetato de miristato de forbol usando anticuerpos tal como se describe en los ejemplos que siguen a continuación.

Además, los pacientes que tienen cáncer se pueden seleccionar y controlar en base a si el tejido está experimentando neovascularización, y en qué cantidad. Esto se puede evaluar tal como se ha analizado anteriormente, por ejemplo, usando inmunohistoquímica para marcadores de vasos (por ejemplo, CD31), niveles en circulación de un ligando de VGFR, etc.

La selección y la monitorización de los pacientes también se pueden hacer en base a la aparición en un fluido corporal (tal como sangre) por encima de los niveles normales de los ectodominios suprimidos derivados de los diversos receptores, incluyendo las porciones extracelulares de VEGFR-2 u otros receptores de quinasa. Los procedimientos de detección se pueden realizar de forma rutinaria, por ejemplo, usando anticuerpos que se unen específicamente al dominio extracelular.

La medida de la expresión incluye determinar o detectar la cantidad del polipéptido presente en una célula o suprimido por ella, así como medir el ARNm subyacente, en el que se considera que la cantidad de ARNm presente refleja la cantidad de polipéptido fabricado por la célula. Además, los genes de Raf, VEGFR-2, y otras proteínas quinasa se pueden analizar para determinar si existe un defecto génico responsable de la expresión anómala o de la actividad del polipéptido. Las secuencias genéticas están disponibles para el público; por ejemplo, NM_004333 homólogo B1 del oncogén vírico del sarcoma de murino v-raf de Homo sapiens (BRAF); NM_002253 VEGFR2 de Homo sapiens.

La presente divulgación también proporciona procedimientos para evaluar la eficacia de un compuesto de la presente invención en el tratamiento de una enfermedad, que comprende una o más de las siguientes etapas en cualquier orden eficaz, por ejemplo, medir la expresión o actividad de Raf, VEGFR-2, u otras proteínas quinasa en una muestra obtenida de dicho sujeto que se ha tratado con un compuesto de la presente invención, y determinar los efectos de dicho compuesto sobre dicha expresión o actividad. La etapa de medida se puede realizar tal como ya se ha descrito.

Por ejemplo, las muestras de biopsia se pueden tomar de los pacientes que se han tratado con un compuesto de la presente invención, y luego someter a ensayo para la presencia y/o la actividad de las moléculas de señalización mencionadas. Tal como se ha analizado anteriormente, los niveles disminuidos de fosfo-ERK en el tejido de cáncer (por ejemplo, en comparación con un tejido normal o antes del tratamiento) indican que el compuesto está ejerciendo eficacia in vivo y un efecto terapéutico.

La determinación de los efectos del compuesto sobre la expresión o actividad incluye realizar una etapa de comparación entre una muestra de tejido y un control, u otro tipo de patrón. Los ejemplos de patrones que se pueden usar, incluyen una muestra de tejido antes del tratamiento, una muestra de tejido de un tejido no afectado o de una región no afectada del tejido afectado (por ejemplo, de una región del tejido que no está transformada, cancerosa, etc.), etc. además como un patrón puede ser un valor o intervalo de valores, que es representativo de los niveles normales de expresión que se han establecido para ese marcador. La comparación también se puede hacer entre muestras recogidas en al menos dos puntos de tiempo diferentes durante el régimen de tratamiento con un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, las muestras se pueden recoger en diversos momentos después del comienzo del tratamiento con el fármaco, y el análisis de la expresión y/o los niveles de actividad se pueden usar para monitorizar el progreso/pronóstico del sujeto, por ejemplo, cómo responde el sujeto al régimen con el fármaco. Se puede usar cualquier momento en el tiempo, por ejemplo, diariamente, dos veces a la semana, semanalmente, cada dos semanas, cada mes, anualmente, una pluralidad de momentos en el tiempo (al menos 2, 3, 4, 8, 12, etc.).

El procedimiento se puede usar para determinar las dosificaciones apropiadas y los regímenes de dosificación, por ejemplo, la cantidad de compuesto a administrar y con qué frecuencia administrarlo. Mediante la supervisión de su efecto sobre las moléculas de señalización en el tejido, el médico puede determinar el protocolo de tratamiento apropiado y si está consiguiendo el efecto deseado, por ejemplo, en la modulación o en la inhibición de la vía de transducción de señales. Por ejemplo, si el compuesto no es eficaz para hacer disminuir las cantidades de un marcador, tal como fosfo-ERK, la dosis se puede aumentar o administrar al paciente con más frecuencia. De manera similar, las dosificaciones y/o la frecuencia se pueden reducir cuando se muestra que el compuesto es eficaz para hacer disminuir los niveles de fosfo-ERK u otro marcador para el estado de enfermedad. Dado que los compuestos se pueden administrar en combinación con otros tratamientos, por ejemplo, radiación, quimioterapia, y otros agentes, se puede usar el seguimiento del sujeto para evaluar los efectos combinados del régimen de tratamiento sobre el progreso de la enfermedad.

La cantidad total del principio activo (compuestos de Fórmula I) a administrar a un paciente variará generalmente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día. En base a técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, mediante ensayos de toxicidad convencionales y mediante ensayos farmacológicos convencionales para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas que se han identificado anteriormente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, los expertos en la materia pueden determinar fácilmente la dosificación eficaz de los compuestos y de las composiciones farmacéuticas de la presente invención. La cantidad de principio activo administrado puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones tales como el compuesto en particular y la unidad de dosificación usada y, el modo y tiempo de administración, el período de tratamiento, la edad, el sexo, y el estado general del paciente tratado, la naturaleza y la extensión de la afección tratada, la velocidad de metabolismo y excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos potenciales y las interacciones fármaco-fármaco, y similares.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar como un solo agente o en combinación con una u otras terapias más en las que la combinación no causa efectos adversos

inaceptables. Por ejemplo, se pueden combinar con agentes citotóxicos, inhibidores de transducción de señales, o con otros agentes o terapias anticáncer, así como con mezclas y combinaciones de los mismos.

En una realización, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden combinar con agentes citotóxicos anticáncer. Los ejemplos de dichos agentes se pueden encontrar en la 11ª Edición del Merck Index (1996). Estos agentes incluyen por ejemplo asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiaurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina, y vindesina.

Otros fármacos citotóxicos adecuados para su uso con los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellos compuestos reconocidos para su uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman y Gilman (Novena Edición, 1996, McGraw-Hill). Estos agentes incluyen por ejemplo aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, cladribina 5-azacitidina, busulfán, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinil estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, 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 anticáncer citotóxicos adecuados para su uso en combinación con los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención también incluyen los principios citotóxicos recién descubiertos tales como oxaliplatino, gemcitabina, capecitabina, epotilona y sus derivados naturales o sintéticos, temozolomida (Quinn y col., *J Clin. Oncology* 2003, 21 (4), 646-651), tositumomab (Bexxar), trabectedina (Vidal y col., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumen 3181), y los inhibidores de la proteína quinesina Eg5 del huso (Wood y col., *Curr. Opin Pharmacol.* 2001, 1, 370-377).

En otra realización, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden combinar con otros inhibidores de la transducción de señales. Son de interés en particular los inhibidores de la transducción de señales que se dirigen a la familia EGFR, tales como EGFR, HER-2, y HER-4 (Raymond y col., *Drugs* 2000, 60 (Supl. 1), 15-23, Harari y col., *Oncogene* 2000, 19 (53), 6102-6114), y sus respectivos ligandos. Ejemplos de dichos agentes incluyen terapias con anticuerpos tales como Herceptina (trastuzumab), Erbitux (cetuximab), y pertuzumab. Ejemplos de dichas terapias también incluyen inhibidores de quinasas de molécula pequeña tales como ZD-1839 / Iressa (Baselga y col., *Drugs* 2000, 60 (Supl. 1), 33-40), OSI-774 / Tarceva (Pollack y col., *J. Pharm. Exp. Ther.* 1999, 291 (2), 739-748), CI-1033 (Bridges, *Curr. Med. Chem.* 1999, 6, 825-843), GW-2016 (Lackey y col., 92º Encuentro de la AACR, Nueva Orleans, 24-28 de marzo de 2001, resumen 4582), CP-724,714 (Jani y col., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumen 3122), HKI-272 (Rabindran y col., *Cancer Res.* 2004, 64, 3958-3965), y EKB-569 (Greenberger y col., 11º Simposio de NCI-EORTC-AACR sobre New Drugs in Cancer Therapy, Amsterdam, 7-10 de noviembre de 2000, resumen 388).

En otra realización, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden combinar con otros inhibidores de la transducción de señales que se dirigen a quinasas receptoras de las familias del dominio de quinasa dividida (VEGFR, FGFR, PDGFR, flt-3, c-kit, c-fms, y similares), y sus respectivos ligandos. Estos agentes incluyen anticuerpos tales como Avastina (bevacizumab). Además, estos agentes incluyen inhibidores de molécula pequeña tales como STI-571 / Gleevec (Zvelebil, *Curr. Opin. Oncol., Endocr. Metab. Invest. Drugs* 2000, 2 (1), 74-82), PTK-787 (Wood y col., *Cancer Res.* 2000, 60 (8), 2178-2189), SU-11248 (Demetri y col., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumen 3001), ZD-6474 (Hennequin y col., 92º Encuentro de la AACR, Nueva Orleans, 24-28 de marzo de 2001, resumen 3152), AG-13736 (Herbst y col., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 16 (supl 1), resumen C253), KRN-951 (Taguchi y col., 95º Encuentro de la AACR, Orlando, FL, 2004, resumen 2575), CP-547,632 (Beebe y col., *Cancer Res.* 2003, 63, 7301-7309), CP-673,451 (Roberts y col., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004, 45, resumen 3989), CHIR-258 (Lee y col., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004, 45, resumen 2130), MLN-518 (Shen y col., *Blood* 2003, 102, 11, resumen 476), y AZD-2171 (Hennequin y col., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004, 45, resumen 4539).

En otra realización, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden combinar con inhibidores de la ruta de transducción de Raf/MEK/ERK (Avruch y col., *Recent Prog. Horm. Res.* 2001, 56, 127-155), o la ruta de PKB (akt) (Lawlor y col., *J. Cell Sci.* 2001, 114, 2903-2910). Éstos incluyen, PD-325901 (Sebolt-Leopold y col., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004, 45, resumen 4003), y ARRY-142886 (Wallace y col., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004, 45, resumen 3891).

En otra realización, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden combinar con inhibidores de la histona desacetilasa. Los ejemplos de dichos agentes incluyen ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), LAQ-824 (Ottmann y col., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumen 3024), LBH-589 (Beck y col., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumen

3025), MS-275 (Ryan y col., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 2452), y FR-901228 (Piekarz y col., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3028).

5 En otra realización, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden combinar con otros agentes anticáncer tales como inhibidores del proteasoma, e inhibidores de m-TOR. Éstos incluyen bortezomib (Mackay y col., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, Resumen 3109), y CCI-779 (Wu y col., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 3849).

En general, el uso de agentes anticáncer citotóxicos y/o citostáticos en combinación con los compuestos o con las composiciones farmacéuticas de la presente invención servirán para:

- 10 (1) proporcionar mejor eficacia para reducir el crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquier agente solo,
 (2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes administrados,
 (3) proporcionar un protocolo de tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado por el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias de un solo agente y con
 15 otras determinadas terapias combinadas,
 (4) proporcionar un tratamiento con un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente en seres humanos,
 (5) proporcionar una velocidad de respuesta más elevada entre los pacientes tratados,
 (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más elevado entre los pacientes tratados en comparación con los
 20 tratamientos de quimioterapia convencionales,
 (7) proporcionar un tiempo más elevado para del avance del tumor, y/o
 (8) proporcionar resultados de eficacia y tolerancia al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes cancerígenos producen efectos antagonistas.

25 Se cree que un experto en la materia, usando la información precedente y la información disponible en la técnica, puede usar la presente invención en su extensión más completa.

Ejemplos

Abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva

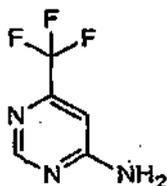
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DMF	<i>N,N</i> -dimetil formamida
30	DCM	Diclorometano
	DCE	1,2-dicloroetano
	DMSO	dimetilsulfóxido
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	MPLC	cromatografía líquida a presión media
35	LC-MS	espectroscopía de masas acoplada con cromatografía líquida
	TR	tiempo de retención
	PF	punto de fusión
	RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
	TLC	cromatografía en capa fina
40	ES	electronebulización
	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
	HRMS	espectroscopía de masas de alta resolución
	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
45	EDCI	clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino) propil]-3-etilcarbodiimida
	TMSCI	Cloruro de trimetilsililo
	<i>m</i> -CPBA	ácido 3-cloroperbenzoico
	HEPES	<i>N</i> -(2-hidroxiethyl)-piperazina- <i>N'</i> -(2-etano ácido sulfónico)
	Tris/ácido clorhídrico	clorhidrato de tris(hidroximetil)-aminometano
50	TM Triton X-100 [®]	terc-octil-fenoxipolietoxietanol, Rohm y Haas, EE.UU.

Los porcentajes de rendimiento de los siguientes of ejemplos se refieren al componente de partida que se usó en la cantidad molar más baja.

55 Condiciones de LC-MS: Se obtuvieron espectros de masas por HPLC - electronebulización (HPLC ES-MS) usando un sistema para HPLC de Gilson equipado con dos bombas 306 de Gilson, un Automuestreador 215 de Gilson, un detector de matrices con diodos de Gilson, una columna YMC Pro C-18 (2 x 23 mm, 120 Å), y un espectrómetro de masas con un solo cuadrupolo LCZ de Micromasas con ionización por electronebulización de pulverización z. Los espectros se exploraron a partir de 120-1000 amu durante 2 segundos. Los datos de ELSD (Detector de Dispersión de Luz Evaporativa) también se adquirieron como un canal análogo. El gradiente de elución se usó con Tampón A

como acetonitrilo al 2 % en agua con TFA al 0,02 % y Tampón B como agua al 2 % en Acetonitrilo con TFA al 0,02 % a 1,5 ml/min. Las muestras se eluyeron tal como sigue a continuación: A al 90 % durante 0,5 minutos disminuido a B al 95 % durante 3,5 minutos y mantenido en B al 95 % durante 0,5 minutos y a continuación la columna se volvió a llevar a las condiciones iniciales durante 0,1 minutos. El tiempo de ejecución total es de 4,8 minutos.

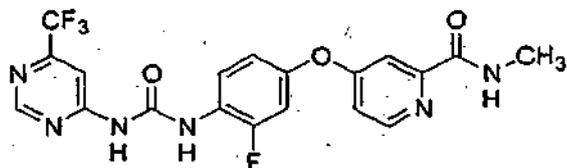
5 Preparación de 6-Trifluorometil-pirimidin-4-ilamina



10 El procedimiento se derivó de procedimientos que se describen en la patente de Estados Unidos N° 5.756.275 y en el documento WO 02/38569. En un matraz de fondo redondo de 250 ml, 6-trifluorometil-4-pirimidinol (10 g, 60,9 mmol) se disolvió en 70 ml de oxicluro de fósforo (0,73 mol). La solución se calentó a reflujo durante 7 h. A continuación, la solución de reacción enfriada se añadió gradualmente a 200 ml de hidróxido de amonio al 30 %, y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporó al vacío para dar 6-trifluorometil-pirimidin-4-ilamina (1,4 g, rendimiento de un 14 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (s, 1 H), 7,60 (s ancho, 2 H), 6,90 (s, 1 H); LC-MS *m/z* 164,1 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 1

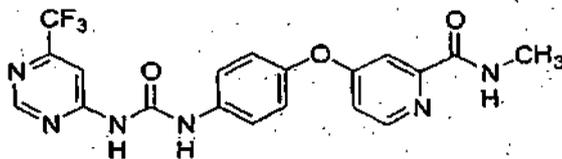
Metilamida del ácido 4-{3-fluoro-4-[3-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)ureido]fenoxi}piridina-2-carboxílico



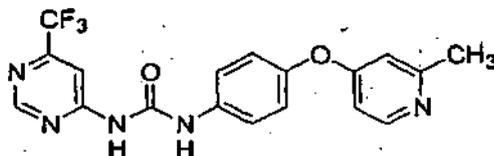
20 En un vial cerrado con rosca de 8 ml, 4-amino-6-trifluorometilpirimidina (170 mg, 1,04 mmol) se añadió a una suspensión de 1,1'-carbodiimidazol (169 mg, 1,04 mmol) en dicloroetano (0,35 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 30 horas. A continuación se añadió metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluoro-fenoxi)-piridina-2-carboxílico (170 mg, 1,04 mmol) y la mezcla se calentó durante una noche a 60 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo sólido se lavó con metanol para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (139 mg, rendimiento de un 30 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,6 (s, 1 H), 9,7 (s, 1 H), 9,0 (s, 1 H), 8,8 (s, 1 H), 8,5 (d, 1 H), 8,20 (m, 2 H), 7,40 (m, 2 H), 7,18 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 2,80 (s, 3 H), LC-MS *m/z* 451,3 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 2

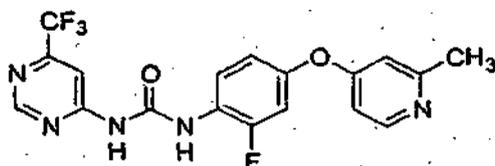
Metilamida del ácido 4-{4-[3-(6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-ureido]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico



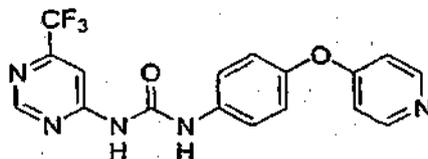
30 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la metilamida del ácido 4-{3-fluoro-4-[3-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)ureido]fenoxi}piridina-2-carboxílico, reemplazando la metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluoro-fenoxi)piridina-2-carboxílico por metilamida del ácido 4-(4-aminofenoxi)piridina-2-carboxílico. LC-MS *m/z* 433,1 [M+H]⁺; R_f por TLC = 0,8 (EtOAc).

Ejemplo 3**4-{4-[3-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)ureido]fenoxi}-2-metilpiridina**

5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la metilamida del ácido 4-{3-fluoro-4-[3-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)-ureido]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico, reemplazando la metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxipiridina-2-carboxílico por 4-(2-metilpiridin-4-iloxi)fenilamina. LC-MS m/z 389,9 $[M+H]^+$; R_f por TLC = 0,45 (EtOAc).

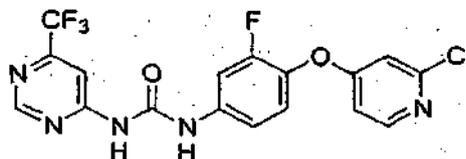
Ejemplo 4**1-[2-Fluoro-4-(2-metilpiridin-4-iloxi)fenil]-3-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)urea**

10 A una solución de 2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-iloxi)fenilamina (100 mg, 0,61 mmol) y N,N-dietilisopropilamina (0,13 ml, 0,74 mmol, 1,2 equiv.) en THF anhidro (4 ml) se añadió trifenilfosfina (67,3 mg, 0,23 mmol, 0,37 equiv.) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C. Después de 2,5 h, se añadió una solución de 4-amino-6-trifluoropirimidina (133,8 mg, 0,61 mmol, 1,0 equiv.) en THF anhidro (2,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El aceite en bruto se purificó usando cromatografía líquida a presión media (Biotage), eluyendo con EtOAc al 75 %/hexano. La cristalización a partir de DCM/hexano proporcionó el compuesto del título (60 mg, 24 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 10,54 (s ancho, 1H), 9,69 (s ancho, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,19 to 8,12 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 9,0, 3,0, 1,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,475 (dd, J = 6,0, 2,7 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H); LC-MS m/z 408 $[M+H]^+$, TR = 2,30 min.

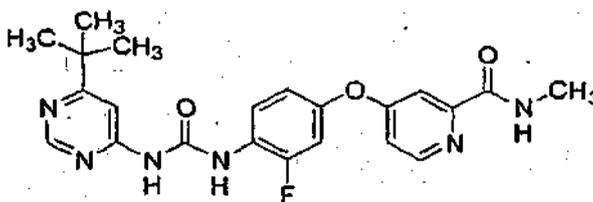
Ejemplo 5**1-(6-terc-Butilpirimidin-4-il)-3-[4-(2-cianopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil]urea**

25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la 1-[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-iloxi)fenil]-3-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)urea, reemplazando la 2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-iloxi)fenilamina por 4-(piridin-4-iloxi)-fenilamina. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 10,21 (s ancho, 1H), 9,68 (s ancho, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,44 to 8,43 (s ancho, 2H), 8,16 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,60 to 7,57 (m, 2H), 7,18 to 7,14 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H); LC-MS m/z 376 $[M+H]^+$, TR = 2,17 min.

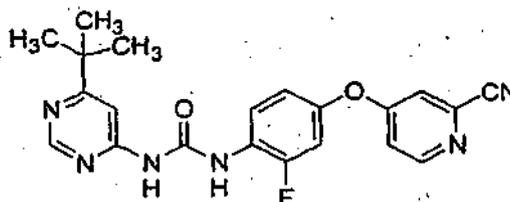
30

Ejemplo 6**1-(6-*terc*-Butilpirimidin-4-il)-3-[4-(2-cianopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil]urea**

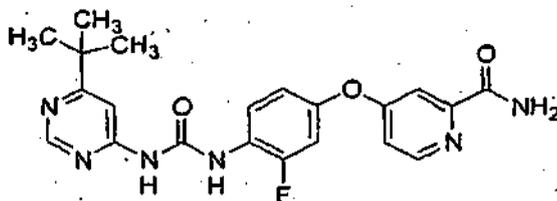
El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la 1-[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-iloxi)fenil]-3-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)urea, reemplazando la 2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-iloxi)fenilamina por 3-fluoro-4-(2-cloro-piridin-4-iloxi)fenilamina. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s ancho, 1H), 9,88 (s ancho, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 12,6, 2,7 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,34 to 7,29 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 5,7, 2,4 Hz, 1H); LC-MS *m/z* 428, [M+H]⁺. TR = 3,77 min.

Ejemplo 7**10 Metilamida del ácido 4-{3-fluoro-4-[3-(6-*terc*-butilpirimidin-4-il)ureidolfeno]piridina-2-carboxílico**

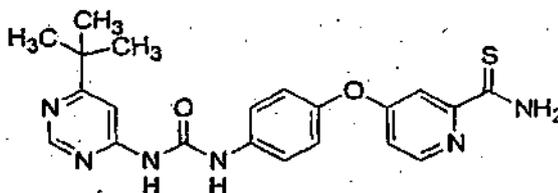
Una solución de 6-amino-4-*terc*-butilpirimidina (20,0 mg; 0,13 mmol), trifosgeno (14,52 mg; 0,05 mmol) y diisopropiletilamina (20,51 mg; 0,16 mmol) en THF (0,7 ml) se calentó a 70 °C durante 4 h. A continuación, se añadió una solución de metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluoro-feno)piridina-2-carboxílico (34,5 mg; 0,13 mmol) en DMF (1,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante otras 8 h, a continuación se extrajo entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida para dar un aceite en bruto que se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (14 mg, 9 %). RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,73 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,29 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,58-7,08 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,36 (s, 9H). LC-MS *m/z* 439 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 8**1-(6-*terc*-Butilpirimidin-4-il)-3-[4-(2-cianopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil]urea**

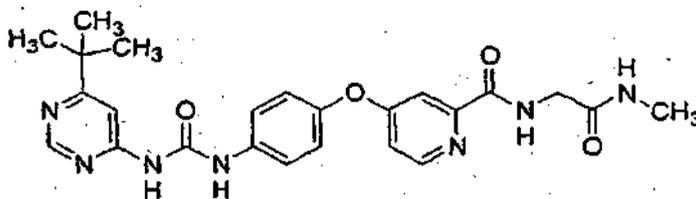
A una solución de 6-amino-4-*terc*-butilpirimidina (150,0 mg; 0,99 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (1,9 ml) se añadió 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) (195,4 mg, 1,19 mmol, 1,2 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 3 días. A continuación, se añadió una solución de 4-(4-amino-3-fluorofeno)piridina-2-carbonitrilo (227,4 mg; 0,99 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano anhidro (1,9 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 5 h. La reacción se diluyó con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó a presión reducida para dar un aceite en bruto. La trituración en DCM proporcionó el compuesto del título (211 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,37 (s ancho, 1H), 10,08 (s ancho, 1H), 8,75 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,25 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 12,0, 2,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 5,4, 2,4 Hz, 1H), 7,08 (ddd, *J* = 9,0, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 1,26 (s, 9H); LC-MS *m/z* 407 [M+H]⁺, TR = 3,17 min.

Ejemplo 9**Amida del ácido 4-{4-[3-(6-*tert*-butilpirimidin-4-il)ureido]-3-fluorofenoxi}piridina-2-carboxílico**

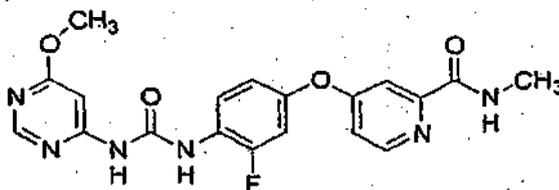
Una mezcla de 1-(6-*tert*-butilpirimidin-4-il)-3-[4-(2-cianopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil]urea (141 mg, 0,35 mmol) y percarbonato sódico (con H₂O₂ al 25 %) (218 mg, 1,4 mmol, 4,0 equiv.) en acetona/agua a 2:1 en v/v (11 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a presión reducida. La trituración en metanol proporcionó el compuesto del título (63 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s ancho, 1H), 10,08 (s ancho, 1H), 8,75 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,23 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,12 (s ancho, 1H), 7,71 (s ancho, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 5,7, 2,7 Hz, 1H), 7,08 (ddd, *J* = 9,0, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 1,26 (s, 9H); LC-MS *m/z* 425 [M+H]⁺, TR = 3,16 min.

Ejemplo 10**Amida del ácido 4-{4-[3-(6-*tert*-butilpirimidin-4-il)ureido]fenoxi}piridina-2-carboxílico**

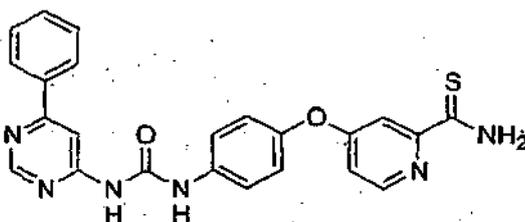
El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la 1-(6-*tert*-butilpirimidin-4-il)-3-[4-(2-cianopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil]urea, reemplazando el 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridina-2-carbonitrilo por 4-(4-aminofenoxi)piridina-2-tioamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s ancho, 1H), 10,20 (s ancho, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,93 (s ancho, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), de 7,64 a 7,60 (m, 2H), de 7,21 ha 7,17 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 5,7, 3,0 Hz, 1H), 1,26 (s, 9H); LC-MS *m/z* 423 [M+H]⁺, TR = 3,39 min.

Ejemplo 11**1-(6-*tert*-Butilpirimidin-4-il)-3-[4-(2-cianopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil]urea**

El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la 1-(6-*tert*-butilpirimidin-4-il)-3-[4-(2-cianopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil]urea, reemplazando el 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridina-2-carbonitrilo por metilcarbamoil-metilamida del ácido 4-(4-aminofenoxi)piridina-2-carboxílico. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,10 (s ancho, 1H), 9,71 (s ancho, 1H), 8,87 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), de 7,85 a 7,80 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), de 7,63 a 7,60 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), de 7,19 a 7,15 (m, 3H), 3,82 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,55 (d, *J* = 4,2 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H); LC-MS *m/z* 478 [M+H]⁺, TR = 2,47 min.

Ejemplo 12**Metilamida del ácido 4-{3-fluoro-4-[3-(6-metoxipirimidin-4-il)ureido]fenoxi}piridina-2-carboxílico**

Una solución de 6-amino-4-metoxipirimidina (50,0 mg; 0,39 mmol), trifosgeno (43,0 mg; 0,14 mmol) y diisopropiletamina (60,7 mg; 0,47 mmol) en THF (2,0 ml) se calentó a 70 °C durante 4 h. A continuación, se añadió una solución de metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluoro-fenoxi)-piridina-2-carboxílico (102,3 mg; 0,39 mmol) en DMF (1,0 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante otras 8 h, a continuación se extrajo entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó y se evaporó para dar un aceite en bruto que se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (14 mg, 9 %). RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,35 (s, 1 H), 8,14 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00-6,86 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,83 (s, 3H); LC-MS m/z 413 [M+H]⁺.

Ejemplo 13**Amida del ácido 4-{4-[3-(6-fenilpirimidin-4-il)ureido]fenoxi}piridina-2-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la amida del ácido 4-{4-[3-(6-*tert*-butilpirimidin-4-il)ureido]fenoxi}piridina-2-carboxílico, reemplazando la 6-amino-4-*tert*-butilpirimidina por 6-amino-4-fenilpirimidina. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,18 (s ancho, 1H), 10,04 (s ancho, 1H), 9,91 (s ancho, 1H), 9,85 (s ancho, 1H), 8,78 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1H), de 8,06 a 8,02 (m, 2H), 7,94 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), de 7,54 a 7,52 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 5,7, 3,0 Hz, 1 H); LC-MS m/z 443 [M+H]⁺, TR = 3,19 min.

Ejemplo 14**Ensayo Bioquímico de c-raf (raf-1)**

El ensayo bioquímico de c-raf se realizó con una enzima c-raf que se activó (se fosforiló) con Lck quinasa. La c-raf activada por Lck (Lck/c-raf) se produjo en células de insecto Sf9 mediante la coinfección de células con baculovirus que expresan, bajo el control del promotor de la polihedrina, GST-c-raf (a partir del aminoácido 302 al aminoácido 648) y Lck (longitud total). Ambos baculovirus se usaron con la multiplicidad de infección de 2,5 y las Células se cosecharon 48 h después de la infección. La proteína MEK-1 se produjo en células de insecto Sf9 mediante la infección de las células con el baculovirus que expresa la proteína de fusión GST-MEK-1 (longitud total) con la multiplicidad de infección de 5 y las células se cosecharon 48 horas después de la infección. Un procedimiento de purificación similar se usó para GST-c-raf 302-648 y GST-MEK-1.

Las células transfectadas se suspendieron a 100 mg de biomasa de células húmedas por ml en un tampón que contenía fosfato sódico 10 mM, cloruro sódico 140 mM a pH 7,3, Triton X-100 al 0,5 % y el cóctel de inhibidor de proteasas. Las células se interrumpieron con homogeneizador Polytron y se centrifugaron a 30.000 g durante 30 minutos. El sobrenadante a 30.000 g se aplicó sobre GSH-Sepharose. La resina se lavó con un campo que contenía Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM y Triton X-100 al 0,01 %. Las proteínas marcadas con GST se eluyeron con una solución que contenía Glutación 100 mM, Tns 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM y Triton X-100 al 0,01 %. Las proteínas purificadas se dializaron en un tampón que contenía Tns 20 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM y Glicerol al 20 %.

Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en DMSO usando diluciones de tres veces para reservar concentraciones que varían por lo general de 50 μM a 20 nM (concentraciones finales en el intervalo de ensayo de 1 μM a 0,4 nM). El ensayo bioquímico de c-Raf se realizó en forma de un ensayo con tiras de filtro radiactivo en placas de polipropileno de Costar de 96 pocillos (Costar 3365). Las placas se cargaron con 75 μl de solución que contenía HEPES 50 mM a pH 7,5, NaCl 70 mM, 80 ng de Lck/c-raf y 1 μg de MEK-1. Posteriormente, 2 μl de los compuestos individuales diluidos en serie se añadieron a la reacción, antes de la adición de ATP. La reacción comenzó con 25 μl de una solución de ATP que contenía ATP 5 μM y 0,3 μCi de [33P]-ATP. Las placas se cerraron herméticamente y

5 se incubaron a 32 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con la adición de 50 µl de Ácido Fosfórico al 4 % y se cosecharon sobre tiras de filtro P30 (PerkinElmer) usando un Cosechador Tomtec de Wallac. Las tiras de filtro se lavaron primero con Ácido Fosfórico al 1 % y después con H₂O desionizada. Los filtros se secaron en un microondas, se empaparon en fluido de centelleo y se leyeron en un Contador 1205 Betaplate de Wallac (Wallac Inc., Atlanta, GA, U.S.A.). Los resultados expresaron como porcentaje de inhibición.

$$\% \text{ de Inhibición} = [100 - (T_{ib}/T_i)] \times 100$$

en la que

T_{ib} = (recuentos por minuto con inhibidor)-(fondo)

T_i = (recuentos por minuto sin inhibidor)-(fondo)

10 Ejemplo 15

Ensayo Bioquímico de flk-1 (VEGFR-2 de murino)

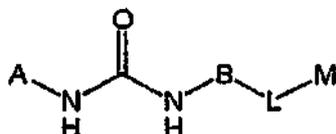
15 Este ensayo se realizó en placas opacas de 96 pocillos (Costar 3915) en el formato TR-FRET. Las condiciones de la reacción son tal como sigue a continuación: ATP 10 µM, 25 nM de poli GT-biotina, 2 nM de fosfo-Tyr Ab marcado con Eu, APC 10 nM, flk-1 7 nM (dominio de quinasa), DMSO al 1 %, HEPES 50 mM a pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EDTA 0,1 mM, BRIJ al 0,015 %, 0,1 mg/ml de BSA, mercapto-etanol al 0,1 %. La reacción se inicia después de la adición de enzimas. El volumen de reacción final en cada pocillo es de 100 µl. Las placas se leen tanto a 615 como a 665 nM en un contador Multimarca Victor V de Pekin Elmer a aproximadamente 1,5 – 2,0 horas después del comienzo de la reacción. La señal se calcula como una relación: (665 nm / 615 nm) * 10000 para cada pocillo.

20 Para la generación de la CI₅₀ frente a la flk-1 quinasa, los compuestos de ensayo se añadieron antes del inicio de las enzimas. Una placa de reserva de 50 veces se preparó con compuestos diluidos en serie a 1:3 en una solución de DMSO al 50 %/dH₂O al 50 %. Una adición de 2 µl de la reserva al ensayo proporcionó concentraciones del compuesto final que variaban de 10 µM - 4,56 nM en DMSO al 1 %. Los datos se expresaron como un porcentaje de inhibición: % de inhibición = 100 - ((Señal con inhibidor - fondo) / (Señal sin inhibidor - fondo)) * 100.

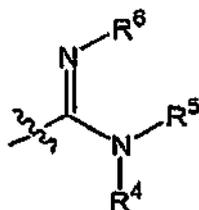
25 Los compuestos de los ejemplos 1-13 mostraron una inhibición significativa (CI₅₀ < 10 µM) en cualquier o en los ensayos bioquímicos tanto de c-raf como de flk-1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), una sal, o una forma diaestereoisomérica del mismo, como un estereoisómero aislado o como una mezcla de estereoisómeros



- 5 en la que A es pirimidina, opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes que son independientemente R^1 , OR^1 , $S(O)_pR^1$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $C(O)NR^1R^2$, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, o nitro; B es fenilo, naftilo, o piridilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes que son independientemente alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, haloalquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_3 , hidroxilo, amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_6 , halógeno, ciano, o nitro;
- 10 L es un grupo de unión por puente que es:
- (a) $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_l-$,
 - (b) $-(CH_2)_m-(CH_2)_l-$,
 - (c) $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_l-$,
 - (d) $-(CH_2)_m-NR^3-(CH_2)_l-$,
 - (e) $-(CH_2)_m-NR^3C(O)-(CH_2)_l-$,
 - (f) $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_l-$ o
 - (g) $-(CH_2)_m-C(O)NR^3-(CH_2)_l-$, en el que los números enteros m y l se seleccionan independientemente entre 0-4 y $-(CH_2)_m-(CH_2)_l-$ es un enlace sencillo en el que m y l son 0;
- 20 M es un anillo de piridina o pirimidina, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan independientemente entre:
- (1) alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado;
 - (2) haloalquilo C_1-C_5 lineal o ramificado;
 - (3) alcoxi C_1-C_3 ;
 - (4) hidroxilo;
 - (5) amino;
 - (6) alquilamino C_1-C_3 ;
 - (7) dialquilamino C_1-C_6 ;
 - (8) halógeno;
 - (9) nitro;
 - (10) $C(O)NR^4R^5$;
 - (11) $C(O)OR^4$;
 - (12) $C(O)R^4$;
 - (13) CN;
 - (14) $C(S)NR^4R^5$;
 - (15a) $C(O)NR^7-NR^4R^5$;
 - (15b) $C(O)NR^7-R^4C(O)NR^4R^5$;
 - (16) tetrazolilo;
 - (17) imidazolilo;
 - (18) imidazolin-2-ilo;
 - (19) 1,3,4-oxadiazolin-2-ilo;
 - (20) 1,3-tiazolin-2-ilo;
 - (21) 5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-tiazolin-2-ilo;
 - (22) 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolin-2-ilo; o
 - (23) un grupo de fórmula



cada uno de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente

- 5 (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C₁-C₅ lineal, ramificado, o cíclico,
 (c) fenilo,
 (d) fenil-alquilo C₁-C₃,
 (e) alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado sustituido hasta con per-halo, o
 (f) -(CH₂)_q-X.

10 en el que el sustituyente X es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que contiene al menos un átomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, que está saturado, parcialmente saturado, o es aromático, o un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S;

15 R⁴ y R⁶ se pueden tomar opcional y conjuntamente para formar un anillo alifático de 5 o 6 miembros, que se puede interrumpir con un átomo seleccionado entre N, O o S que está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que son independientemente alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado sustituido hasta con per-halo, alcoxi C₁-C₃, hidroxilo, oxo, carboxi, amino, alquilamino C₁-C₃, dialquilamino C₁-C₆, halógeno, ciano, o nitro;
 R⁶ es independientemente:

- 20 (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C₁-C₅ lineal, ramificado, o cíclico,
 (c) ciano,
 (d) nitro,
 (e) alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado sustituido hasta con per-halo, o
 (f) -C(O)R⁷, en el que R⁷ es alquilo C₁-C₅ lineal, ramificado, o cíclico;

25 R⁷ es hidrógeno, o alquilo C₁-C₅ lineal, ramificado, o cíclico;
 la variable q es un número entero 0, 1, 2, 3 o 4 y la variable p es un número entero 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que B es fenilo, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes que son independientemente alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, haloalquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₃, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₃, dialquilamino C₁-C₆, halógeno, ciano, o nitro.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2 en el que L es -O- o -S-.

30 4. Un compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3 en el que M es piridina, opcionalmente sustituida con 1-3 sustituyentes que se seleccionan independientemente entre los grupos

- 35 (1) alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado;
 (2) haloalquilo C₁-C₅ lineal o ramificado;
 (3) alcoxi C₁-C₃;
 (4) hidroxilo;
 (5) amino;
 (6) alquilamino C₁-C₅;
 (7) dialquilamino C₁-C₆;
 (8) halógeno;
 (9) nitro;
 (10) C(O)NR⁴R⁵;
 (11) C(O)OR⁴;
 (12) C(O)R⁴;
 (13) CN;
 45 (15a) C(O)NR⁷-NR⁴R⁵; o
 (15b) C(O)NR⁷-R⁴C(O)NR⁴R⁵.

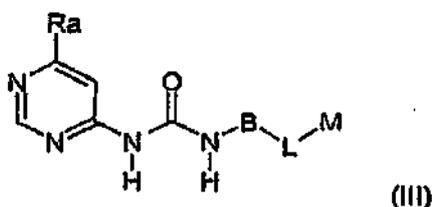
5. Un compuesto de la reivindicación 1, 2, 3 o 4 en el que R⁶ es independientemente:

- 50 (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C₁-C₅ lineal, ramificado, o cíclico,
 (c) ciano o
 (d) nitro.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, 2, 3 o 4 en el que R⁶ es independientemente:

- 55 (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C₁-C₅ lineal, ramificado, o cíclico, o
 (c) ciano.

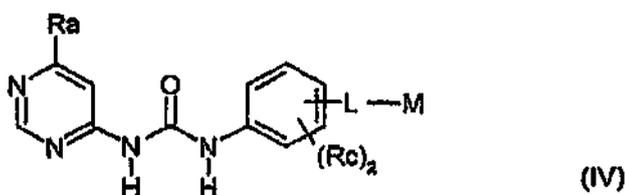
7. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (III), una sal, o una forma diastereoisomérica del mismo, como un estereoisómero aislado o en una mezcla de estereoisómeros,



en la que

- 5 Ra es R¹, OR¹ o ciano;
y B, L y M son tal como se ha definido en la reivindicación 1.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (IV), una sal, o una forma diastereoisomérica del mismo, como un estereoisómero aislado o en una mezcla de estereoisómeros,

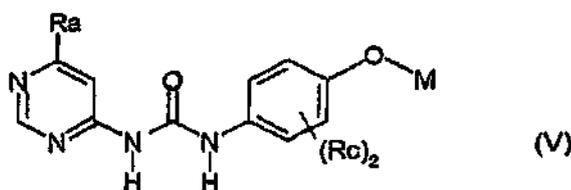


10 en la que

Ra es R¹, OR¹ o ciano;
cada Rc es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₃ o hidroxilo;

- 15 y
L y M son tal como se ha definido en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (V), una sal, o una forma diastereoisomérica del mismo, como un estereoisómero aislado o en una mezcla de estereoisómeros,



en la que

- 20 Ra es R¹, OR¹ o ciano;
cada Rc es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₃ o hidroxilo;
y M es tal como se ha definido en la reivindicación 1.

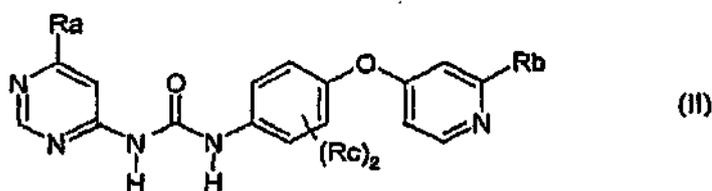
10. Un compuesto tal como en la reivindicación 8 o 9 en el que M es piridina.

- 25 11. Un compuesto tal como en la reivindicación 8 o 9 en el que M es piridina sustituida con C(O)NR⁴R⁵ o CN.

12. Un compuesto tal como en la reivindicación 8 o 9 en el que M es piridina sustituida con C(O)NR⁴R⁵.

13. Un compuesto tal como en la reivindicación 8 o 9 en el que M es piridina sustituida con C(O)NHCH₃ o C(O)NH₂.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (II), una sal, o una forma diastereoisomérica del mismo, como un estereoisómero aislado o mezclas de estereoisómeros,



en la que

- 5 Ra es R¹, OR¹ o ciano;
 cada Rc es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₃ o hidroxilo;
 Rb es
- 10 (1) alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado;
 (2) haloalquilo C₁-C₅ lineal o ramificado;
 (3) alcoxi C₁-C₃;
 (4) hidroxilo;
 (5) amino;
- 15 (6) alquilamino C₁-C₃;
 (7) dialquilamino C₁-C₆;
 (8) halógeno;
 (9) nitro;
 (10) C(O)NR⁴R⁵;
 (11) C(O)OR⁴;
 (12) C(O)R⁴;
 (13) CN;
 (14) C(S)NR⁴R⁵;
 (15) C(O)NR⁷-R⁴C(O)NR⁴R⁶; o
 (16) hidrógeno;
- 25 cada uno de R¹, R⁴ y R⁵ es independientemente
- (a) hidrógeno;
 (b) alquilo C₁-C₅ lineal, ramificado, o cíclico o
 (c) fenilo, y
- R⁷ es hidrógeno, o alquilo C₁-C₅ lineal, ramificado, o cíclico.
- 30 15. Un compuesto de la reivindicación 14 en el que Rb es
 alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado;
 alcoxi C₁-C₃;
 halógeno;
 C(O)NR⁴R⁵;
- 35 CN;
 C(S)NR⁴R⁵ o
 C(O)NR⁷-R⁴C(O)NR⁴R⁵.
16. Un compuesto de la reivindicación 14 en el que Rb es alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado; halógeno; C(O)NR⁴R⁵ o CN.
- 40 17. Un compuesto de la reivindicación 14, 15 o 16 en el que Rc es independientemente hidrógeno o flúor.
18. Un compuesto de la reivindicación 14, 15, 16 o 17 en el que Rb es C(O)NR⁴R⁵ o CN.
19. Un compuesto de la reivindicación 14, 15, 16 o 17 en el que Rb es C(O)NR⁴R⁵.
20. Un compuesto de la reivindicación 14, 15, 16 o 17 en el que Rb es C(O)NHCH₃ o C(O)NH₂.