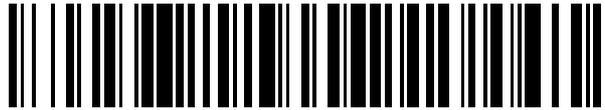


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 497 493**

51 Int. Cl.:

C07D 221/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2007 E 07810282 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2049494**

54 Título: **Inhibidores de la tirosina quinasa**

30 Prioridad:

10.07.2006 US 819764 P

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

23.09.2014

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**DINSMORE, CHRISTOPHER J.;
KATCHER, MATTHEW H. y
NORTHRUP, ALAN B.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 497 493 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la tirosina quinasa

5 **Antecedente de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos de 5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina que son inhibidores de las tirosina quinazas, en particular, del receptor de la tirosina quinasa MET, y son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares por ejemplo, cáncer, hiperplasias restenosis, hipertrofia cardiaca trastornos inmunes e inflamación.

Los estudios sobre las rutas de transducción de la señal han generado diversas dianas moleculares prometedoras para la inhibición terapéutica en el tratamiento del cáncer. Los receptores de las tirosina quinazas (RTK) representan una importante clase de dichas dianas terapéuticas. Recientemente, miembros de la familia de protooncogenes MET, una subfamilia de receptores de las tirosina quinazas han atraído una atención especial acerca de la asociación entre invasión y metástasis. La familia MET, que incluye MET (denominado también c-Met) y los receptores RON, pueden funcionar como oncogenes de forma análoga a la mayoría de tirosina quinazas. Se ha demostrado que MET se expresa en exceso y/o está mutado en varias neoplasias. Se han detectado numerosas mutaciones activadoras de MET, muchas de las cuales están localizadas en el dominio de la tirosina quinasa, en diversos tumores sólidos y se han implicado en la invasión y la metástasis de las células tumorales.

El protooncogen c-Met codifica el receptor MET de la tirosina quinasa. El receptor MET es un complejo dimérico glicosilado de aproximadamente 190 kDa compuesto por una cadena disulfuro alfa de 50 kDa unida a una cadena beta de 145 kDa. La cadena alfa se encuentra extracelularmente mientras que la cadena beta contienen los dominios transmembrana y citosólicos extracelulares, MET se sintetiza como un precursor y se escinde proteolíticamente para dar subunidades alfa y beta maduras Presenta similitudes estructurales con la señalización y las plexinas, una familia de ligando-receptor que está implicada en la interacción intercelular.

El ligando natural de MET es el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) un miembro heterodimérico unido mediante enlace disulfuro que pertenece a la familia del factor de dispersión que se produce de forma predominante por células mesenquimales y actúa principalmente sobre las células epiteliales y endoteliales que expresan MET de una manera endocrina y/o paraendocrina. HGF tiene alguna homología con el plasminógeno.

Se sabe que la estimulación de MET mediante el factor de crecimiento de hepatocitos (conocido también como factor de dispersión, HGF/SF) da como resultado una plétora de efectos biológicos y bioquímicos en la célula. La activación de la señalización de c-Met puede conducir a una amplia gama de respuestas celulares que incluyen la proliferación, supervivencia, angiogénesis, cicatrización de heridas, regeneración del tejido dispersión, motilidad invasión y morfogénesis de la ramificación. La señalización de HGF/MET juega también un papel principal en el crecimiento invasivo que se encuentra en la mayoría de tejidos, incluyendo el cartílago, hueso, vasos sanguíneos, y neuronas.

Se han descrito bien diversas mutaciones de c-Met en múltiples tumores sólidos y algunas neoplasias hematológicas. Se observan ejemplos de mutaciones c-Met prototípicas en carcinoma renal papilar humano hereditario y esporádico (Schmidt, L. y col., Nat. Tenet. 1997, 16, 68-73; Jeffers, M y col., Proc. Nat. Acad. Sci. 1997, 94, 11445-11500). Otros ejemplos notificados de mutaciones ofc-Met incluyen cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular pediátrico, carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello metastásicos y cánceres gástricos. HGF/MET ha mostrado inhibir la anoikis, muerte celular programada inducida por suspensión (apoptosis), en células de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello.

La señalización de MET está implicada en diversos cánceres, especialmente el renal. Se ha establecido el nexo entre MET y el cáncer colorrectal. El análisis de la expresión de c-Met durante la progresión del cáncer colorrectal mostró que el 50 % de los especímenes de carcinoma analizados expresaron niveles 5-50 veces mayores de transcripciones de ARNm de MET y proteínas si se compara con la mucosa colónica normal adyacente. Además, cuando se compara con el tumor primario, el 70 % de las metástasis colorrectales del cáncer de hígado mostraron expresión en exceso de MET.

MET está implicado también en el glioblastoma. Los gliomas malignos de grado alto son los cánceres más comunes del sistema nervioso central. A pesar del tratamiento con la resección quirúrgica, radioterapia, y quimioterapia, la supervivencia global media es < 1,5 años, y pocos pacientes sobreviven > 3 años. Los gliomas malignos humanos expresan frecuentemente HGF y MET, lo que puede establecer un bucle autocrino de significación biológica. La expresión de MET en glioma está correlacionada con el grado del glioma, y un análisis de los especímenes de tumores humanos mostró que los gliomas malignos tienen un contenido de HGF 7 veces mayor que los gliomas de grado bajo. Múltiples estudios han demostrado que los gliomas humanos expresan simultáneamente de manera frecuente HGF y MET y que niveles elevados de expresión están asociados con la progresión maligna. Se ha mostrado adicionalmente que HGF-MET puede activar Akt y proteger las líneas celulares de glioma de la muerte apoptótica, tanto in vitro como in vivo.

RON comparte una estructura, características bioquímicas, y propiedades biológicas similares a MET. Los estudios han mostrado la expresión en exceso de RON en una fracción significativa de carcinomas de mama y adenocarcinomas colorrectales, pero no en lesiones epiteliales normales de la mama o en lesiones benignas. Los experimentos de reticulación han mostrado que RON y MET forman un complejo no covalente sobre la superficie celular y cooperan en la señalización intracelular. Los genes RON y MET se expresan simultáneamente de forma significativa en la motilidad e invasividad celular en cáncer de ovario. Esto sugiere que la expresión simultánea de los dos receptores relacionados puede conferir una ventaja selectiva a las células del carcinoma de ovario tanto durante el inicio como en la progresión del tumor.

Se han publicado recientemente numerosas revisiones sobre MET y su función como un oncogén: Cancer and Metastasis Review 22:309-325 (2003); Nature Reviews/Molecular Cell Biology 4:915-925 (2003); Nature Reviews/Cancer 2:289-300 (2002).

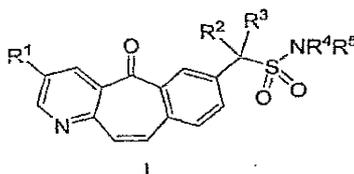
Como la desregulación de la señalización de HGF/MET se ha implicado como factor en la tumorigénesis y progresión de la enfermedad en muchos tumores, deberían investigarse diferentes estrategias para la inhibición terapéutica de esta importante molécula de RTK. Los inhibidores de moléculas pequeñas dirigidas contra la señalización de HGF/MET y contra la señalización de RON/MET tiene un valor terapéutico importante para el tratamiento de cánceres en los que la actividad de Met contribuye al fenotipo invasivo/metastásico.

Los documentos WO2007/002254 y WO2007/002258 y describen derivados de benzo[4,5]ciclohepta[1,2]piridina como inhibidores de cMet.

También se conocen los inhibidores tricíclicos de cMet a partir de los documentos WO2006/014420 y WO03/097641.

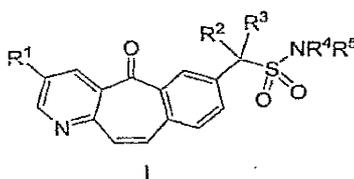
Resumen de la invención

La presente invención se refiere a derivados de 5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina, que son útiles para tratar enfermedades proliferativas celulares, para tratar trastornos asociados con la actividad de MET, y para inhibir el receptor de la tirosina quinasa MET. Los presentes compuestos presentan una inhibición dependiente del tiempo reducida de las enzimas que metabolizan el citocromo P450, especialmente la inhibición dependiente del tiempo de CYP3A4. Los compuestos de la invención se pueden ilustrar mediante la Fórmula I:



Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de las tirosina quinasa, en particular, del receptor de la tirosina quinasa MET, y se ilustran mediante un compuesto de Fórmula I:



o una sal o estereoisómero de la misma farmacéuticamente aceptable, donde

a es independientemente 0 o 1;

b es independientemente 0 o 1;

m es independientemente 0, 1, o 2;

R¹ se selecciona entre arilo, heterociclilo y N.R⁸R⁹; sustituyéndose opcionalmente dicho grupo arilo y heterociclilo con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R⁶;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, halo, y alquilo C₁-C₁₀;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo (C₂-C₁₀), alquinilo C₂-C₁₀, arilo, heterociclilo, OH, -O-alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo (C₁-C₃), cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y arilo está

opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ;

5 R^6 es independientemente: $(C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , arilo $(C=O)_aO_b$, alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo C_2-C_{10} , heterociclilo $(C=O)_aO_b$, CO_2H , halo, CN, OH, perfluoroalquilo $O_bC_1-C_6$, $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, $S(O)_mR^a$, $S(O)_2NR^8R^9$, $OS(=O)R^a$, oxo, CHO, $(N=O)R^8R^9$, o $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 ,

dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^7 ;

10 R^7 se selecciona independientemente entre: $(C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , O_b perfluoroalquilo (C_1-C_3), oxo, OH, halo, CN, alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo (C_3-C_6), $(C=O)_aO_b$ alquilen (C_0-C_6)-arilo, $(C=O)_aO_b$ alquilen (C_0-C_6)-heterociclilo, $(C=O)_aO_b$ alquilen (C_0-C_6)- $N(R^b)_2$, $C(O)R^a$, alquilen (C_0-C_6)- CO_2R^a , $C(O)H$, alquilen (C_0-C_6)- CO_2H , $C(O)N(R^b)_2$, $S(O)_mR^a$, y $S(O)_2NR^8R^9$;

15 dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^b ; OH, alcoxi (C_1-C_6), halógeno, CO_2H , CN, $O(C=O)$ alquilo C_1-C_6 , oxo, y $N(R^b)_2$;

20 R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre: H, $(C=O)O_b$ alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)O_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , arilo $(C=O)O_b$, heterociclilo $(C=O)O_b$, alquilo C_1-C_{10} , arilo, alquenilo (C_2-C_{10}), alquenilo (C_2-C_{10}), heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , SO_2R^a , y $(C=O)NR^b_2$; o

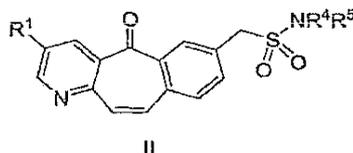
25 R^8 y R^9 se pueden tomar junto al nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;

30 R^a se selecciona independientemente entre: alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, -alquilen (C_1-C_6) arilo, heterociclilo y alquilen (C_1-C_6) heterociclilo, y

R^b se selecciona independientemente entre: H, alquilo (C_1-C_6), arilo, -alquilen (C_1-C_6) arilo, heterociclilo, -alquilen (C_1-C_6)heterociclilo, cicloalquilo (C_3-C_6), $(C=O)O$ alquil C_1-C_6 , $(C=O)$ alquil C_1-C_6 o $S(O)_2R^a$.

Otra realización de la presente invención se ilustra mediante un compuesto de Fórmula II:

35



o una sal o estereoisómero de la misma farmacéuticamente aceptable, donde

40 a es independientemente 0 o 1;

b es independientemente 0 o 1;

m es independientemente 0, 1, o 2;

45

R^1 se selecciona entre arilo, heterociclilo y NR^8R^9 ; sustituyéndose opcionalmente dicho grupo arilo y heterociclilo con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ;

50 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo C_2-C_{10} , arilo, heterociclilo, OH, -O-alquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo (C_1-C_3), cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ;

55 R^6 es independientemente: $(C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , arilo $(C=O)_aO_b$, alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo C_2-C_{10} , heterociclilo $(C=O)_aO_b$, CO_2H , halo, CN, OH, perfluoroalquilo $O_bC_1-C_6$, $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, $S(O)_mR^a$, $S(O)_2NR^8R^9$, $OS(=O)R^a$, oxo, CHO, $(N=O)R^8R^9$, o $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^7 ;

60 R^7 se selecciona independientemente entre: $(C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , O_b perfluoroalquilo (C_1-C_3), oxo, OH, halo, CN, alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo (C_3-C_6), $(C=O)_aO_b$ alquilen (C_0-C_6)-arilo,

(C=O)_aO_b alquilen (C₀-C₆)-heterociclilo, (C=O)_aO_b alquilen (C₀-C₆)-N(R_b)₂, C(O)R^a, alquilen (C₀-C₆)-CO₂R^a, C(O)H, alquilen (C₀-C₆)-CO₂H, C(O)N(R^b)₂, S(O)_mR^a, y S(O)₂NR⁸R⁹;

5 dicho alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, y heterociclilo, está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^b, OH, alcoxi (C₁-C₆), halógeno, CO₂H, CN, O(C=O) alquilo C₁-C₆, oxo, y N(R^b)₂;

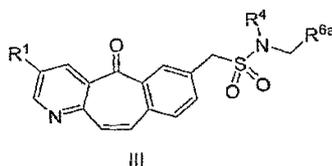
10 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre: H, (C=O)O_b alquilo C₁-C₁₀, (C=O)O_b cicloalquilo C₃-C₈, arilo (C=O)O_b, heterociclilo (C=O)O_b, alquilo C₁-C₁₀, arilo, alqueno (C₂-C₁₀), alquino C₂-C₁₀, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, SO₂R^a, y (C=O)NR^b₂; o

15 R⁸ y R⁹ se pueden tomar junto al nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;

R^a se selecciona independientemente entre: alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, -alquilen (C₁-C₆) arilo, heterociclilo y alquilen (C₁-C₆) heterociclilo, y

20 R^b se selecciona independientemente entre: H, alquilo (C₁-C₆), arilo, -alquilen (C₁-C₆) arilo, heterociclilo, -alquilen (C₁-C₆) heterociclilo, cicloalquilo (C₃-C₆), (C=O)O alquilo C₁-C₆, (C=O) alquilo C₁-C₆ o S(O)₂R^a.

Una realización adicional de la presente invención se ilustra mediante un compuesto de Fórmula III:



25 o una sal o estereoisómero de la misma farmacéuticamente aceptable, donde

a es independientemente 0 o 1;

30 b es independientemente 0 o 1;

m es independientemente 0, 1, o 2;

35 R¹ se selecciona entre arilo, heterociclilo y NR⁸R⁹; sustituyéndose opcionalmente dicho grupo arilo y heterociclilo con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R⁶;

40 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno (C₂-C₁₀), alquino C₂-C₁₀, arilo, heterociclilo, OH, -O-alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo (C₁-C₃), cada alquilo, alqueno, alquino, heterociclilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R⁶;

45 R⁶ es independientemente: (C=O)_aO_b alquilo C₁-C₁₀, arilo (C=O)_aO_b, alqueno (C₂-C₁₀), alquino C₂-C₁₀, heterociclilo (C=O)_aO_b, CO₂H, halo, CN, OH, O_b perfluoroalquilo C₁-C₆, O_a(C=O)_bNR⁸R⁹, S(O)_mR^a, S(O)₂NR⁸R⁹, OS(=O)R^a, oxo, CHO, (N=O)R⁸R⁹, o (C=O)_aO_b cicloalquilo C₃-C₈,

dicho alquilo, arilo, alqueno, alquino, heterociclilo, y cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R⁷;

50 R^{6a} se selecciona entre: alquilo C₁-C₁₀, arilo, alqueno (C₂-C₁₀), alquino C₂-C₁₀, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, perfluoroalquilo C₁-C₆, (C=O)_bNR⁸R⁹, S(O)_mR^a o S(O)₂NR⁸R⁹, dicho alquilo, arilo, alqueno, alquino, heterociclilo, y cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R⁹;

55 R⁷ se selecciona independientemente entre: (C=O)_aO_b alquilo C₁-C₁₀, O_b perfluoroalquilo (C₁-C₃), oxo, OH, halo, CN, alqueno (C₂-C₁₀), alquino (C₂-C₁₀), (C=O)_aO_b cicloalquilo (C₃-C₆), (C=O)_aO_b alquilen (C₀-C₆)-arilo,

(C=O)_aO_b alquilen (C₀-C₆)-heterociclilo, (C=O)_aO_b alquilen (C₀-C₆)-N(R^b)₂, C(O)R^a, alquilen (C₀-C₆)-CO₂R^a, C(O)H, alquilen (C₀-C₆)-CO₂H, C(O)N(R^b)₂, S(O)_mR^a, y S(O)₂NR⁸R⁹;

60 dicho alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^b; OH, alcoxi (C₁-C₆), halógeno, CO₂H, CN, O(C=O) alquilo C₁-C₆, oxo, y N(R^b)₂;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre: H, (C=O)O_b alquilo C₁-C₁₀, (C=O)O_b cicloalquilo C₃-C₈, arilo (C=O)O_b, heterociclilo (C=O)O_b, alquilo C₁-C₁₀, arilo, alquinilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, SO₂R^a, y (C=O)NR^b₂; o

5 R⁸ y R⁹ se pueden tomar junto al nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;

10 R^a se selecciona independientemente entre: alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, -alquilen (C₁-C₆) arilo, heterociclilo y alquilen (C₁-C₆) heterociclilo, y

R^b se selecciona independientemente entre: H, alquilo (C₁-C₆), arilo, -alquilen (C₁-C₆) arilo, heterociclilo, -alquilen (C₁-C₆) heterociclilo, cicloalquilo (C₃-C₆), (C=O)O alquil C₁-C₆, (C=O) alquil C₁-C₆ o S(O)₂R^a.

15 Los ejemplos específicos de los compuestos de la presente invención incluyen:

N,N-Dimetil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 1-[3-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-fenilmetanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 20 *N*-metil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-bencil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 25 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-(1-feniletil)metanosulfonamida;
N-(4-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-(3-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 30 *N*-(2-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-(3-metoxibencil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-(4-metoxibencil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 35 *N*-(4-fluorobencil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-(3,4-difluorobencil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-(2,4-difluorobencil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 40 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-(2-feniletil)metanosulfonamida;
N-(ciclohexilmetil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-isobutil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-(3-metilbutil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 45 *N*-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-(3-furilmetil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-propilmetanosulfonamida;
 50 *N*-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-(piridin-3-ilmetil)metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-[(3-metilpiridin-2-il)metil]metanosulfonamida;
 55 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-[(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil]metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-(piridin-4-ilmetil)metanosulfonamida;
 1,1-Difluoro-*N,N*-dimetil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 60 1-Fluoro-*N,N*-dimetil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-metil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-fenilmetanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-piridin-3-ilmetanosulfonamida;
 65 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-(1,3-tiazol-2-ilmetil)metanosulfonamida;

- N*-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N*-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 5 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-5-ilmetil)metanosulfonamida;
- N*-(1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-yl]metanosulfonamida;
- 10 *N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N*-(1*H*-indol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 15 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-(1,3-tiazol-5-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-[(3-metilpiridin-4-il)metil]metanosulfonamido;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-(3-tienilmetil)metanosulfonamida;
- N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 20 *N*-[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N*-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 25 *N*-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N*-[(1-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 30 *N*-(imidazo[2,1-*b*]1,3-tiazol-6-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N*-[(3-metilimidazo[2,1-*b*]1,3-tiazol-6-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 35 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-[(3-fenilisoxazol-5-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]metanosulfonamida;
- 40 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-[(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-[(3-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]metanosulfonamida;
- 45 *N*-[4-(1*H*-imidazol-4-il)encil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 50 *N*-(isotiazol-4-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-[(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil]-metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil]-metanosulfonamida;
- 55 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil]-metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)metanosulfonamida;
- 60 *N*-2-~-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metil]sulfonil]glicinamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-[(2-(2-tienil)-1,3-tiazol-4-il)metil]metanosulfonamida;
- N*-[(2-bencil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 65 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)metanosulfonamida;

- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-(1,2,3-tiadiazol-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-(piridazin-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 5 *N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 10 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-3-ilmetil)metanosulfonamida;
- N*-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 15 *N*-[(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-(1,3-oxazol-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]metanosulfonamida;
- 20 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-[(3-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metil]metanosulfonamida;
- N*-(6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-3-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N*-[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 25 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-(1*H*-pirazol-5-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-(1*H*-1,2,3-triazol-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 30 *N*-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-(pirimidin-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-(pirimidin-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 35 *N*-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N*-(isotiazol-4-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 40 *N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-(1,3-oxazol-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-(pirazin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 45 *N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-(1,3-oxazol-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-(pirimidin-5-ilmetil)metanosulfonamida;
- 50 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-[(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-[(6-metilpiridin-2-il)metil]metanosulfonamida;
- 55 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-(1-piridin-2-iletal)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-*N*-(piridazin-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 60 *N*-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N*-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 65 *N*-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;

- N -[(6-bromopiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N -[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 5 N -[(6-cloropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N -etil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]- N -(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
 10 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]- N -piridin-4-ilmetanosulfonamida;
 N -(2-hidroxiethyl)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]- N -(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]- N -piridin-2-ilmetanosulfonamida;
 N -(6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-il)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 15 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]- N -(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
 N -metil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]- N -feniletanesulfonamida;
 1-[3-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]- N -(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
 20 1-[3-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]- N -(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida; y
 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]- N -[1-oxidopiridin-2-il)metil]metanosulfonamida

o una sal o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptable.

- 25 Los compuestos de la pueden tener centros asimétricos, ejes quirales, y planos quirales (tal como se describe en: E.L. Eliel y S.H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190), y se producen como racematos, mezclas racémicas, y como diastereómeros individuales, con todos los isómeros posibles y sus mezclas, incluyendo los isómeros ópticos, incluyéndose todos los mencionados estereoisómeros en la presente invención. Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como tautómeros y se pretende que ambas formas tautoméricas estén abarcadas por el alcance de la invención, incluso aunque se represente gráficamente únicamente una estructura tautomérica.

- 35 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^7 , R^8 , R^b , etc.) se produce más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada caso es independiente de cada uno de los otros casos. Asimismo, las combinaciones de sustituyentes y variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Las líneas trazadas en los sistemas de anillos de los sustituyentes representan que el enlace indicado puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo sustituibles. Si el sistema de anillo es policíclico, se pretende que el enlace esté unido a cualquiera de los átomos de carbono adecuados solo en el anillo proximal.

- 40 Se entiende que un experto en la materia puede seleccionar los sustituyentes y los modelos de sustitución en los compuestos de la presente invención para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que se puedan sintetizar fácilmente mediante técnicas conocidas en la materia, así como según los métodos que se muestran a continuación, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente está él mismo sustituido con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo carbono o en diferentes carbonos, siempre que den como resultado una estructura estable. La frase "opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes" debe tomarse como equivalente a la frase "opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente" y en tales casos, otra realización tendrá desde cero a tres sustituyentes.

- 50 Como se usa en el presente documento, se pretende que "alquilo" incluya grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C_1 - C_{10} , como en "alquilo C_1 - C_{10} " se define para incluir los grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "alquilo C_1 - C_{10} " incluye específicamente metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *i*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y así sucesivamente. El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono.
- 55 Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, y así sucesivamente. En una realización de la invención, el término "cicloalquilo" incluye los grupos descritos inmediatamente antes e incluye además grupos de hidrocarburos alifáticos insaturados monocíclicos. Por ejemplo, "cicloalquilo" tal como se define en esta realización incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclobutenilo y así sucesivamente.

- 60 El término "alquileno" significa un grupo hidrocarburo diradical que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquileno" incluye $-CH_2-$, $-CH_2CH_2$ y similares.

- 65 Cuando se usa en las frases "aralquilo C_1 - C_6 " y "heteroalquilo C_1 - C_6 ", el término " C_1 - C_6 " se refiere a la porción alquilo del resto y no describe el número de átomos en la porción arilo y heteroarilo del resto.

"Alcoxi" representa un grupo tanto cíclico como no cíclico del número indicado de átomos de carbono unido mediante un puente de oxígeno. "Alcoxi" abarca por tanto las definiciones de alquilo y cicloalquilo anteriores.

5 Si no se especifica el número de átomos de carbono, el término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático, lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono a carbono. Preferentemente está presente un doble enlace carbono-carbono, y pueden estar presentes hasta cuatro
10 doble enlaces carbono-carbono no aromáticos. Por tanto, "alquenilo C₂-C₆" significa un radical alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butenilo, 2-metilbutenilo y ciclohexenilo. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquenilo puede contener dobles enlaces y puede sustituirse si es indicado por un grupo alquenilo sustituido.

15 El término "alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Pueden estar presentes hasta tres triples enlaces carbono-carbono. Por tanto, "alquinilo C₂-C₆" significa un radical alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo y así sucesivamente. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquinilo puede contener triples enlaces y puede sustituirse si es indicado por un grupo alquinilo sustituido.

20 En determinados casos, los sustituyentes pueden definirse con un intervalo de carbonos que incluye cero, tal como alquilen (C₀-C₆)-arilo. Si arilo resulta ser fenilo, esta definición incluiría el propio fenilo así como -CH₂Ph, -CH₂CH₂Ph, CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)Ph, y así sucesivamente.

25 Como se usa en el presente documento, se pretende que "arilo" signifique cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico de hasta 7 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de dichos elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo. En los casos donde el sustituyente arilo es bicíclico y un anillo es no aromático, se entiende que la unión es mediante el anillo aromático.

30 El término heteroarilo, tal como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático y contiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo comprendidos en el alcance de esta definición incluyen, pero no se limitan a: acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahidroquinolina. Como con la definición del heterociclo siguiente, se entiende también que "heteroarilo" incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contenga
35 nitrógeno. En los casos donde el sustituyente de heteroarilo es bicíclico y un anillo es no aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión es mediante el anillo aromático o mediante el anillo que contiene el heteroátomo, respectivamente.

40 Se pretende que el término "heterociclo" o "heterociclilo" tal como se usa en el presente documento signifique un heterociclo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. Para los fines de la presente invención, el término "heterocíclico" se considera también sinónimo de los términos "heterociclo" y "heterociclilo" y se entiende que tiene también las definiciones que se muestran en el presente documento. "Heterociclilo" incluye por tanto los heteroarilos anteriormente mencionados, así como sus análogos dihidro y tetrahidro. Los ejemplos adicionales de "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a los siguientes: azetidino, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, 1,4-dioxanilo hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilendioxi-benzoilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidrotienilo, y sus N-óxidos. La unión de un sustituyente de heterociclo puede producirse mediante un átomo de carbono o mediante un heteroátomo.

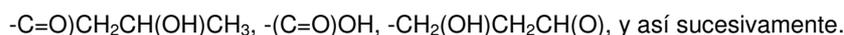
60 En una realización, el término "heterociclo" o "heterociclilo" tal como se usa en el presente documento significa un heterociclo aromático o no aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. "Heterociclilo" en esta realización incluye por tanto los heteroarilos anteriormente mencionados, así como sus análogos dihidro y tetrahidro. Los ejemplos adicionales de "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a los siguientes: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo,
65

piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, 1,4-dioxanilo hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilendioxibenzoílo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidrotienilo, y sus N-óxidos. La unión de un sustituyente de heterociclo puede producirse mediante un átomo de carbono o mediante un heteroátomo.

En otra realización, heterociclo se selecciona entre 2-azepinona, bencimidazolilo, 2-diazapinona, imidazolilo, 2-imidazolidonona, indolilo, isoquinolinilo, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, pirrolidinilo, 2-piperidinona, 2-pirimidinona, 2.pirrolidinona, quinolinilo, tetrahidrofurfurilo, tetrahidroisoquinolinilo, y tienilo.

Como aprecian los expertos en la materia, se pretende que "halo" o "halógeno" tal como se usa en el presente documento incluya cloro, flúor, bromo y yodo.

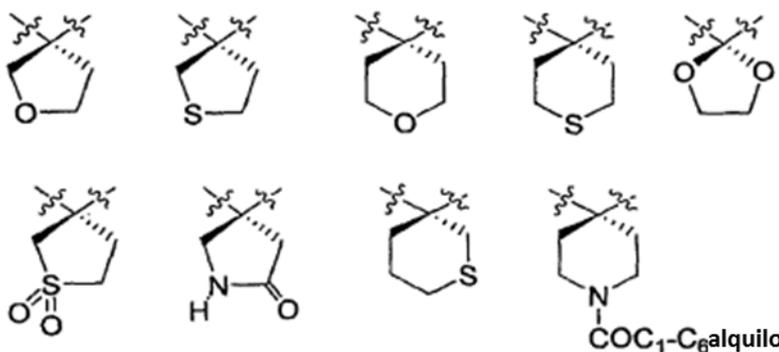
Los sustituyentes de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, salvo que se defina específicamente otra cosa. Por ejemplo, un alquilo (C_nH_{2n+1}) puede sustituirse con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre OH, oxo, halógeno, alcoxi, dialquilamino, o heterociclilo, tal como morfolinilo, piperidinilo, y así sucesivamente. En este caso, si un sustituyente es oxo y el otro es OH, se incluyen los siguientes en la definición:



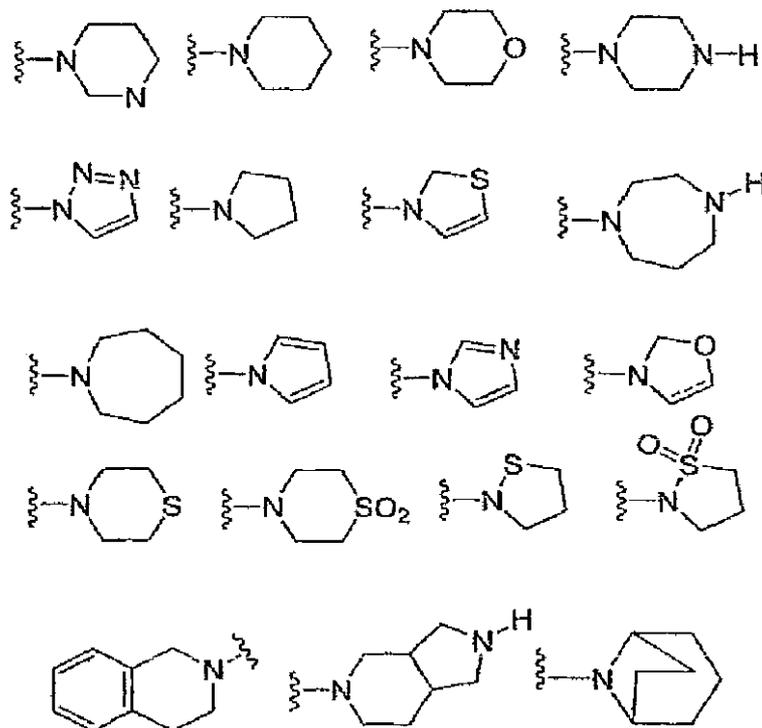
El resto formado cuando, en la definición de dos R⁸s o dos R⁹s en el mismo átomo de carbono se combinan para formar -(CH₂)_n se ilustra mediante lo siguiente:



Además, dichos restos cíclicos pueden incluir uno o dos heteroátomo(s). Los ejemplos de dichos restos cíclicos que contienen heteroátomos incluyen, pero no se limitan a:



En determinados casos, R¹⁰ y R¹¹ se definen de tal manera que se pueden tomar junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R⁸. Los ejemplos de los heterociclos que se pueden formar de esta manera incluyen, pero no se limitan a lo siguiente, recordando que el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (y en otra realización, uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados entre R⁹:



5 En una realización del compuesto de Fórmula I, R^4 se selecciona entre hidrógeno, y alquilo C_{1-6} , cada alquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ; y R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo, perfluoroalquilo (C_1-C_3), cada alquilo, heterociclilo, y arilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 .

10 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 se selecciona entre arilo, heterociclilo y NR^8R^9 ; sustituyéndose opcionalmente dicho grupo arilo y heterociclilo con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_{10} ;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, y alquilo C_{1-6} , cada alquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ;

15 R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo, perfluoroalquilo (C_1-C_3), cada alquilo, heterociclilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ; R^6 es independientemente:

- 20 1) $((C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , 2) arilo $(C=O)_aO_b$, 3) alquenilo (C_2-C_{10}), 4) alquinilo C_2-C_{10} , 5) heterociclilo $(C=O)_aO_b$, 6) CO_2H , 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , 11) $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, 12) $S(O)_mR^a$, 13) $S(O)_2NR^8R^9$, 14) $OS(=O)R^a$, 15) oxo, 16) CHO, 17) $(N=O)R^8R^9$, 18) $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , o 19) $O_bSiR^a_3$,

dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^7 .

25 En una realización adicional de los compuestos de Fórmula I, R^1 es 1-metilpirazol-4-ilo; R^2 y R^3 son hidrógeno; R^4 se selecciona entre hidrógeno, y alquilo C_{1-6} , cada alquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ;

30 R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo, perfluoroalquilo (C_1-C_3), cada alquilo, heterociclilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ; R^6 es independientemente:

- 35 1) $((C=I_3)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , 2) arilo $(C=O)_aO_b$, 3) alquenilo (C_2-C_{10}), 4) alquinilo C_2-C_{10} , 5) heterociclilo $(C=O)_aO_b$, 6) CO_2H , 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , 11) $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, 12) $S(O)_mR^a$, 13) $S(O)_2NR^8R^9$, 14) $OS(=O)R^a$, 15) oxo, 16) CHO, 17) $(N=O)R^8R^9$, 18) $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , o 19) $O_bSiR^a_3$,

dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^7 .

En una realización del compuesto de Fórmula II, R^4 se selecciona entre hidrógeno, y alquilo C_{1-6} , cada alquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ; y R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo, y perfluoroalquilo (C_1-C_3), cada alquilo, heterociclilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 .

En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R^1 se selecciona entre arilo, heterociclilo y NR^8R^9 ; sustituyéndose opcionalmente dicho grupo arilo y heterociclilo con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, y alquilo C_{1-6} , cada alquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ;

R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo, perfluoroalquilo (C_1-C_3), cada alquilo, heterociclilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ; R^6 es independientemente:

- 1) $((C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , 2) arilo $(C=O)_aO_b$, 3) alquenoilo (C_2-C_{10}), 4) alquinoilo C_2-C_{10} , 5) heterociclilo $(C=O)_aO_b$, 6) CO_2H , 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , 11) $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, 12) $S(O)_mR^a$, 13) $S(O)_2NR^8R^9$, 14) $OS(=O)R^a$, 15) oxo, 16) CHO, 17) $(N=O)R^8R^9$, 18) $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , o 19) $O_bSiR^a_3$,

dicho alquilo, arilo, alquenoilo, alquinoilo, heterociclilo, y cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^7 .

En una realización adicional de los compuestos de Fórmula II, R^1 es 1-metilpirazol-4-ilo;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, y alquilo C_{1-6} , cada alquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ;

R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo, perfluoroalquilo (C_1-C_3), cada alquilo, heterociclilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ; R^6 es independientemente:

- 1) $((C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , 2) arilo $(C=O)_aO_b$, 3) alquenoilo (C_2-C_{10}), 4) alquinoilo C_2-C_{10} , 5) heterociclilo $(C=O)_aO_b$, 6) CO_2H , 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , 11) $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, 12) $S(O)_mR^a$, 13) $S(O)_2NR^8R^9$, 14) $OS(=O)R^a$, 15) oxo, 16) CHO, 17) $(N=O)R^8R^9$, 18) $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , o 19) $O_bSiR^a_3$,

dicho alquilo, arilo, alquenoilo, alquinoilo, heterociclilo, y cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^7 .

En una realización del compuesto de Fórmula III, R^4 se selecciona entre hidrógeno, y alquilo C_{1-6} , cada alquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 .

En una realización del compuesto de Fórmula III, R^{6a} se selecciona entre arilo y heteroarilo, sustituyéndose opcionalmente dicho arilo y heterociclilo con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 .

En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R^1 se selecciona entre arilo, heterociclilo y NR^8R^9 ; sustituyéndose opcionalmente dicho grupo arilo y heterociclilo con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, y alquilo C_{1-6} , cada alquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ;

R^{6a} se selecciona entre arilo y heteroarilo, sustituyéndose opcionalmente dicho arilo y heterociclilo con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ; R^6 es independientemente:

- 1) $((C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , 2) arilo $(C=O)_aO_b$, 3) alquenoilo (C_2-C_{10}), 4) alquinoilo C_2-C_{10} , 5) heterociclilo $(C=O)_aO_b$, 6) CO_2H , 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , 11) $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, 12) $S(O)_mR^a$, 13) $S(O)_2NR^8R^9$, 14) $OS(=O)R^a$, 15) oxo, 16) CHO, 17) $(N=O)R^8R^9$, 18) $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , o 19) $O_bSiR^a_3$,

dicho alquilo, arilo, alquenoilo, alquinoilo, heterociclilo, y cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^7 .

En una realización adicional de los compuestos de Fórmula III, R^1 es 1-metilpirazol-4-ilo;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, y alquilo C_{1-6} , cada alquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ;

R^{6a} se selecciona entre arilo y heteroarilo, sustituyéndose opcionalmente dicho arilo y heterociclilo con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ; R^6 es independientemente:

1) $((C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , 2) arilo $(C=O)_aO_b$, 3) alquenilo (C_2-C_{10}) , 4) alquinilo C_2-C_{10} , 5) heterociclilo $(C=O)_aO_b$,
 6) CO_2H , 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , 11) $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, 12) $S(O)_mR^a$, 13) $S(O)_2NR^8R^9$,
 14) $OS(=O)R^a$, 15) oxo, 16) CHO, 17) $(N=O)R^8R^9$, 18) $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , o 19) $O_bSiR^a_3$,

5 dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^7 .

Incluida en la presente invención está la forma libre de los compuestos de Fórmulas I, II y III, así como sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables. Algunos de los compuestos específicos ejemplificados en el presente documento son las sales protonadas de los compuestos de amina. El término "forma libre" se refiere a los compuestos de amina en forma no salina. Las sales farmacéuticamente aceptables abarcadas no solo incluyen las sales ejemplificadas de los compuestos descritos en el presente documento, sino también todas las sales farmacéuticamente aceptables típicas en forma libre de los compuestos de Fórmula I. La forma libre de los compuestos salinos específicos descritos se puede aislar usando las técnicas conocidas en la materia. Por ejemplo, la forma libre se puede regenerar tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada tal como NaOH acuoso diluido, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio. Las formas libres pueden diferir de sus respectivas formas salinas en determinadas propiedades, tal como la solubilidad en disolventes polares, pero las sales de ácido y de base son por lo demás farmacéuticamente equivalentes a sus respectivas formas libres para los fines de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos se pueden sintetizar a partir de los compuestos de la presente invención que incluyen un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, Las sales de los compuestos básicos se preparan tanto mediante cromatografía de intercambio iónico como haciendo reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico formador de la sal deseada en un disolvente adecuado o diversas combinaciones de disolventes. De igual forma, las sales de los compuestos ácidos se forman mediante reacciones con la base inorgánica u orgánica adecuada.

Por tanto, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales de los compuestos de la presente invención que se forman haciendo reaccionar el presente compuesto básico con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, así como las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a las sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, sales de potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aminas primarias, aminas secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina tripropilamina, trometamina y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, El término "forma libre" se refiere al compuesto en su forma no salina. de tal manera que la funcionalidad ácida está todavía protonada.

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describe más completamente en Berg y col., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19.

Se señalará que los compuestos de la presente invención pueden ser potencialmente sales internas o iones híbridos, debido a que en condiciones fisiológicas un resto de ácido desprotonado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico, y esta carga electrónica puede entonces desequilibrarse internamente frente a la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario. Un compuesto aislado que tiene cargas internamente equilibradas, y por tanto manera no se está asociado a contraión intermolecular, también se puede considerar también como la "forma libre" de un compuesto.

Determinadas abreviaturas, utilizadas en los Esquemas y Ejemplos, se definen a continuación:

APCI	Ionización química a presión atmosférica
DCM	diclorometano
DMF	Dimetilformamida

DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
LCMS	Espectrometría de masas hifenada con cromatografía líquida
MPLC	Cromatografía líquida a presión media
5 NBS	N-bromosuccinamida
NFSI	N-fluorobencenosulfonamida
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético

- 10 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar empleando reacciones tal como se muestra en los siguientes esquemas, además de otras manipulaciones habituales conocidas en la bibliografía o que se ejemplifican en los procedimientos experimentales. Los siguientes esquemas ilustrativos, por lo tanto, no están limitados a los compuestos relacionados o a cualquier sustituyente concreto empleado a fines ilustrativos. La numeración de los sustituyentes tal como se muestra en los esquemas no se correlaciona necesariamente con la utilizada en las reivindicaciones y a menudo, por claridad, se muestra un único sustituyente unido al compuesto cuando se permiten múltiples sustituyentes en las definiciones de Fórmula I anteriormente en el presente documento.
- 15

ESQUEMAS

- 20 Tal como se muestra en el Esquema A, la reacción de un 2-metilnicotinato A-1 sustituido de manera adecuada con una base fuerte seguido por la reacción con un bromobenzaldehído sustituido adecuadamente proporciona el intermedio de olefina A-2. La ciclación mediada por el ácido polifosfónico ulterior proporciona el compuesto/intermedio de la invención A-3.

- 25 El esquema B ilustra la síntesis del intermedio clave B-3.

- El Esquema C ilustra la incorporación del sustituyente aminosulfonilmetilo al sistema de anillo de la 5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina. Por tanto, el acetato de metilaminosulfonilo C-2 se hace reaccionar con el intermedio B-3 para proporcionar el intermedio C-3. La saponificación de C-3 proporciona el compuesto C-4, que puede experimentar un acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico o éster borónico sustituido adecuadamente para proporcionar el presente compuesto C-5.
- 30

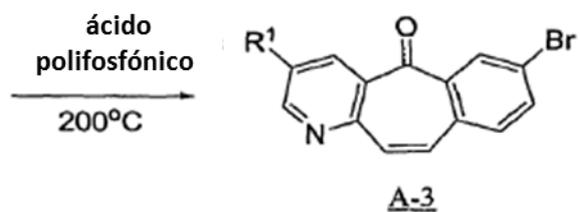
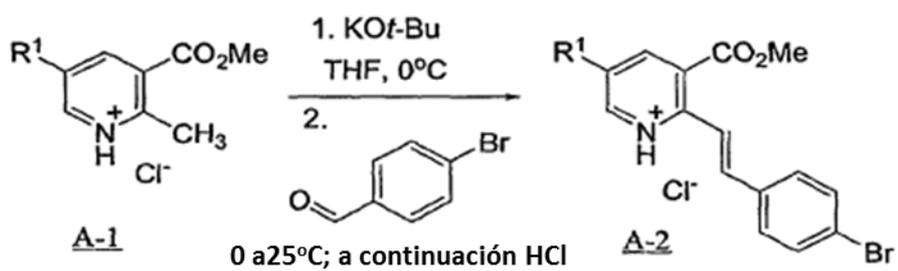
- El Esquema D ilustra la derivatización del resto aminosulfonilmetilo de C-5. Por tanto, la transaminación con una amina sustituida adecuada proporciona el presente compuesto D-1. Se ilustra también la difluoración y la incorporación de un grupo metilo en el separador de metileno (D-2 y D-3 respectivamente).
- 35

La monofluoración selectiva del separador de metileno de los presentes compuestos se ilustra en el Esquema E.

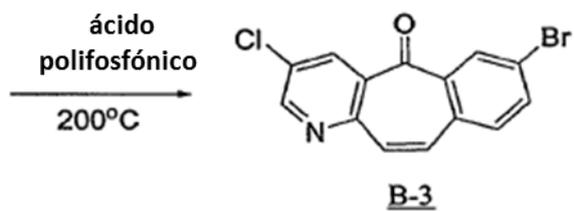
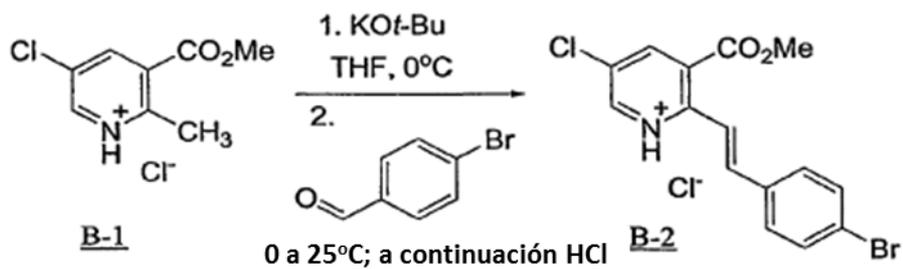
- En el Esquema F se ilustra un procedimiento sintético alternativo para incorporar el resto aminosulfonilo sustituido adecuadamente de los presentes compuestos
- 40

- El Esquema G ilustra un procedimiento alternativo para formar el sistema de anillo tricíclico de los presentes compuestos. De esta manera, un cloruro de nicotinoilo sustituido adecuado G-1 se convierte en el intermedio G-2, que reacciona con un ácido borónico sustituido adecuado para proporcionar el benzaldehído G-3. El intermedio G-3 puede experimentar a continuación la ciclación mediada por base para proporcionar el presente compuesto G-4.
- 45

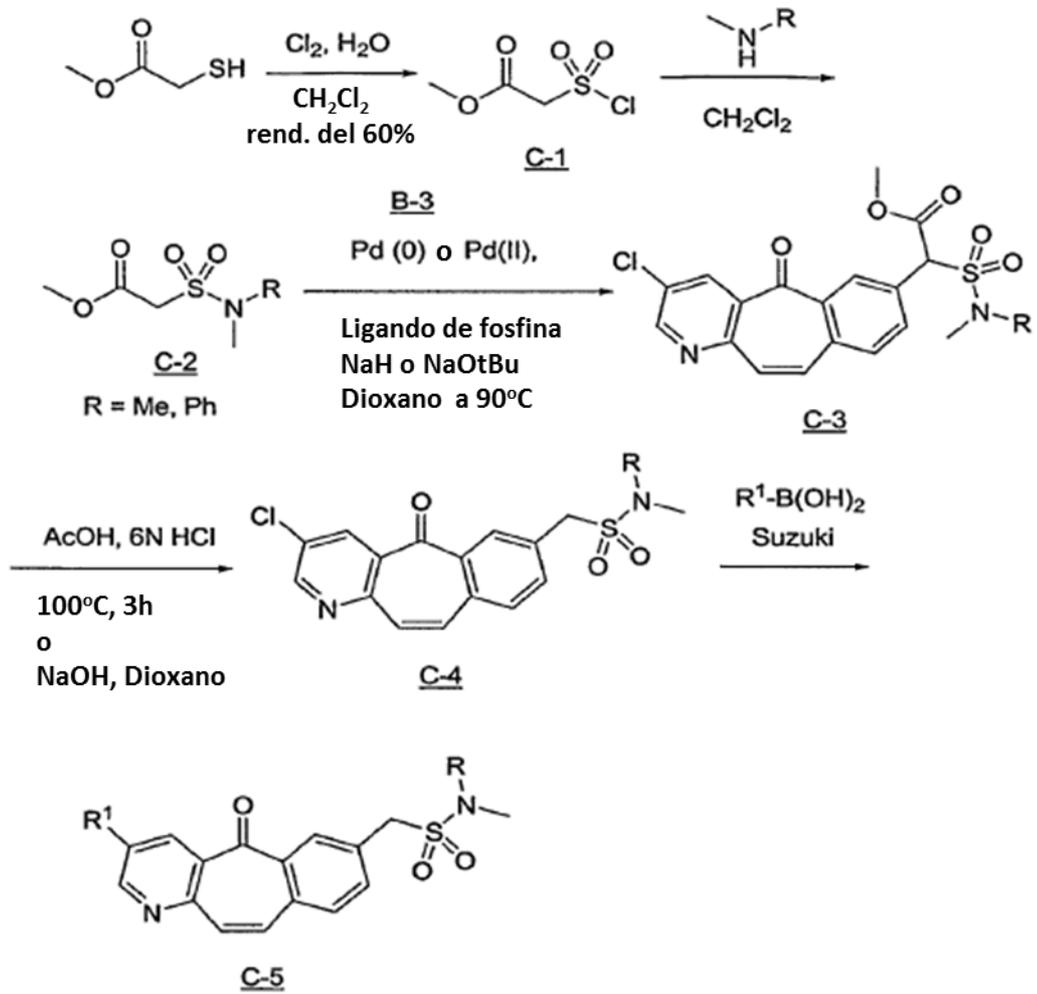
ESQUEMA A

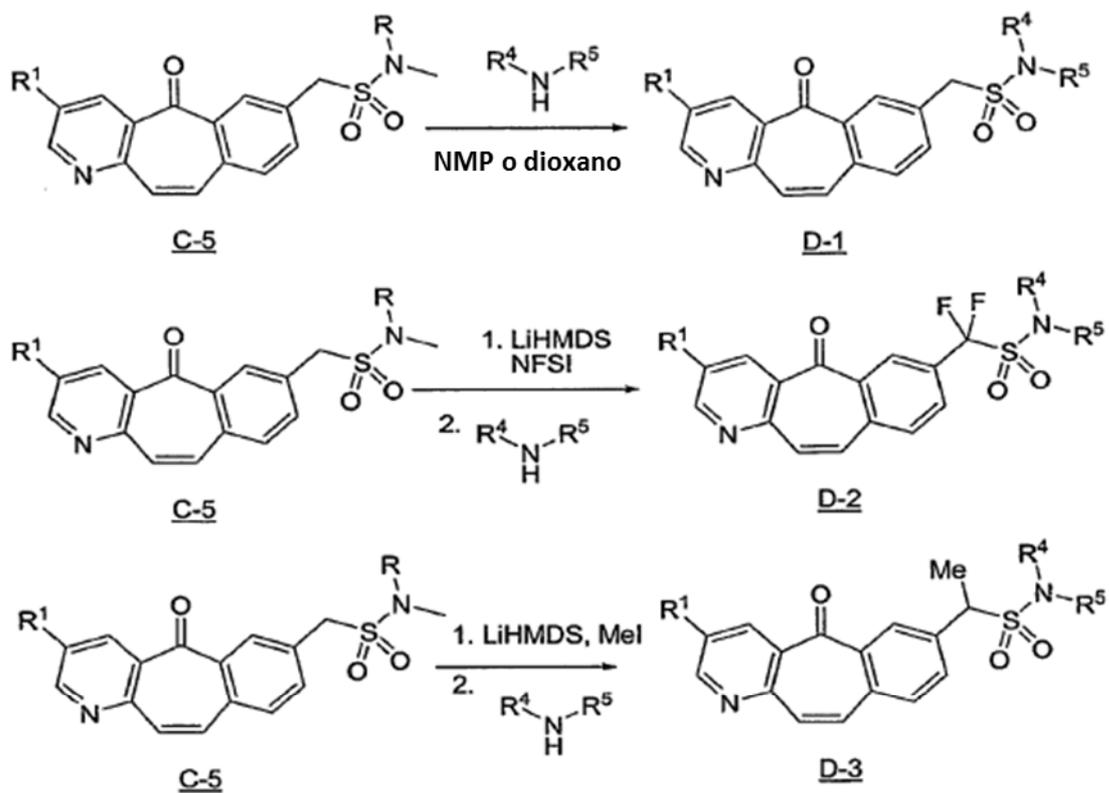
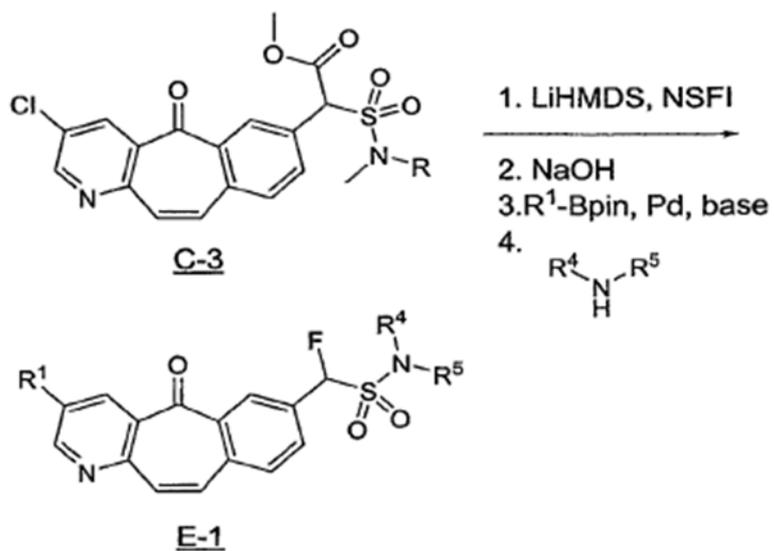


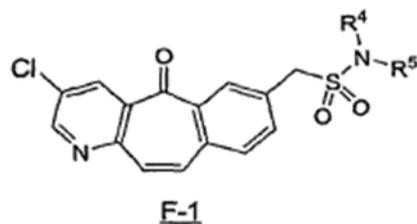
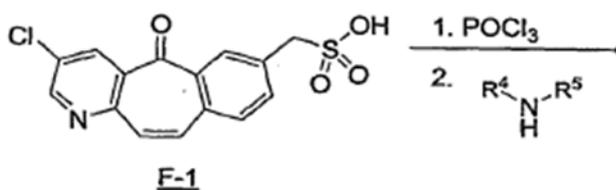
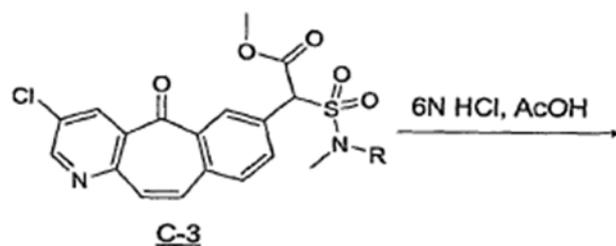
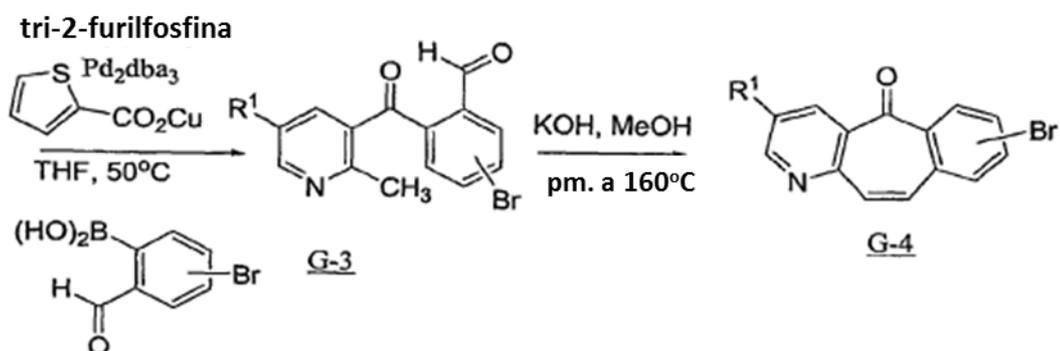
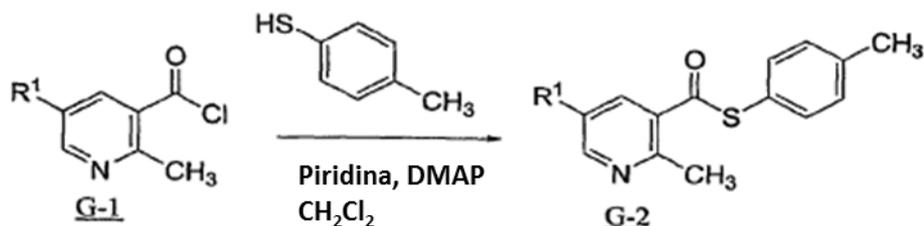
ESQUEMA B



ESQUEMA C



ESQUEMA DESQUEMA E

ESQUEMA F**ESQUEMA G****Utilidades**

- 5 Los compuestos de la invención son útiles para unirse y/o modular la actividad de una tirosina quinasa, en particular, un receptor de la tirosina quinasa. En una realización, el receptor de la tirosina quinasa es un miembro de la subfamilia MET.
- En una realización adicional, el MET es MET humano, aunque la actividad de los receptores de las tirosina quinasa procedentes de otros organismos puede modularse también por los compuestos de la presente invención. En este contexto, modular significa tanto aumentar como disminuir la actividad quinasa de MET. En una realización, los compuestos de la presente invención inhiben la actividad quinasa de MET.
- 10

Los compuestos de la invención encuentran uso en varias aplicaciones. Como apreciarán los expertos en la materia, la actividad quinasa de MET puede modularse de varias maneras; es decir, una puede afectar la fosforilación/activación de MET tanto modulando la fosforilación inicial de la proteína como modulando la autofosforilación de los otros sitios activos de la proteína. Como alternativa, la actividad quinasa de MET puede modularse afectando la unión de un sustrato de la fosforilación de MET.

Los compuestos de la invención son para usar en el tratamiento o prevención de enfermedades de proliferación celular. Las patologías que se pueden tratar mediante los métodos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, cáncer (se detalla adicionalmente a continuación), enfermedades autoinmunes, artritis, rechazo al injerto enfermedad inflamatoria del intestino, proliferación inducida tras procedimientos médicos, incluyendo, pero sin limitación, cirugía, angioplastia, y similares. Se aprecia que en algunos casos las células pueden no estar en estado de hiperproliferación o hipoproliferación (estado anormal) y siguen necesitando tratamiento. Por tanto, en una realización, la invención del presente documento incluye la aplicación a células o individuos que padecen o pueden eventualmente llegar a padecer uno cualquiera de estos trastornos o patologías.

Los compuestos, composiciones y usos proporcionados en el presente documento se consideran particularmente útiles para el tratamiento y la prevención del cáncer incluyendo los tumores sólidos tales como en la piel, mama, cerebro, carcinomas de cuello de útero, carcinomas testiculares, etc. En una realización, los presentes compuestos son útiles para tratar el cáncer. En particular, los cánceres que se pueden tratar por los compuestos, composiciones y métodos de la invención incluye, pero no se limitan a: cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomyoma); tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma) linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testis (seminoma teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intestinales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor maligno de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma), ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello del útero (carcinoma de cuello del útero, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar], tumores de células granulosas-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células transparentes, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rhabdomyosarcoma embrionario), trompas de falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares displásicos nevocíticos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y glándulas adrenales; neuroblastoma. Por tanto, El término "célula cancerosa", tal como se proporciona en el presente documento, incluye una célula que experimenta una de las dolencias anteriormente identificadas. En una realización de la invención, los cánceres que se pueden tratar por los compuestos, composiciones y métodos de la invención incluyen, además de los cánceres relacionados anteriormente: pulmón: carcinoma broncogénico (células pulmonares microcíticas); gastrointestinal: rectal, colorrectal y colon; tracto genitourinario: riñón (carcinoma de células renales papilares); y piel: carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar o prevenir el cáncer seleccionado entre: carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, linfoma histiocítico, adenocarcinoma del pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales papilares, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer de colon, mieloma múltiple, glioblastomas y carcinoma de mama. En otra realización adicional, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar o prevenir el cáncer seleccionado entre: linfoma histiocítico, adenocarcinoma del pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer de colon, mieloma múltiple, glioblastomas y carcinoma de mama. En otra realización adicional más, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar el cáncer seleccionado entre: linfoma histiocítico, adenocarcinoma del pulmón, cánceres de pulmón microcíticos, cáncer de páncreas, cáncer de hígado,

cáncer gástrico, cáncer de colon, mieloma múltiple, glioblastomas y carcinoma de mama.

En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para la prevención o modulación de la metástasis de las células cancerosas y del cáncer. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir o modular la metástasis del cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular pediátrico, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello metastásico, cánceres gástricos, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de cuello de útero, cáncer de pulmón, cáncer nasofaríngeo, cáncer de páncreas, glioblastoma y sarcomas.

Los compuestos de la invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente seres humanos, tanto solos como en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes o diluyentes, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica normalizada. Los compuestos se pueden administrar por vía oral o parenteral, incluyendo las rutas intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica de administración.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, como comprimidos, comprimidos gruesos pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Se pueden preparar composiciones previstas para uso oral de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes endulzantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el principio activo en una premezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, o ácido algínico, agentes de unión, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar por tanto una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material enmascarador soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retraso temporal tal como etil celulosa, acetato butirato de celulosa.

Las formulaciones para uso oral se pueden presentar también como cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda donde el principio activo se mezcla con un vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en premezcla con los excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina, o los productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol, o los productos de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o los productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes por ejemplo, etilo, o n- propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes endulzantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartame.

Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes endulcorantes tales como los que se muestran anteriormente, así como agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en premezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Se pueden preservar estas composiciones mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquís, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o las mezclas de estos. Los agentes emulsificantes adecuados pueden ser fosfátidos naturales, por ejemplo, lecitina de semillas de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante, agentes aromatizantes y colorantes y un antioxidante,

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio.

La preparación inyectable estéril puede ser también una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril donde el principio activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse en primer lugar en una mezcla de aceite de semillas de soja y lecitina. La solución oleosa se introduce a continuación en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

Las soluciones o microemulsiones inyectables se pueden introducir en el torrente sanguíneo de un paciente mediante inyección local en bolo. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de tal manera que se mantenga una concentración en circulación constante del presente compuestos. Para mantener dicha concentración constante, se puede utilizar un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de dicho dispositivo es la bomba intravenosa Deltac CADD-PLUS™ modelo 5400.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes de dispersión y humectación y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Además, los aceites fijos estériles se utilizan de forma convencional como medio disolvente o de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se utilizan aceites grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

Los compuestos de Fórmula I se pueden administrar también en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero que sea líquido a temperatura rectal y por tanto se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerada, aceite vegetal hidrogenado, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

Para uso tópico, cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el Compuesto de Fórmula I. (Para los fines de esta solicitud, la aplicación tópica deberá incluir lavados y gárgaras bucales).

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos y dispositivos de administración intranasales, o mediante rutas transdérmicas, utilizando aquellas formas de parches en piel transdérmicos bien conocidas por las personas normalmente expertas en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis será, por supuesto, continua más bien que intermitente a lo largo de la pauta de dosificación. Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse como un supositorio que emplea bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerada, aceite vegetal hidrogenado, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

La pauta terapéutica que utiliza los compuestos de la presente invención se puede seleccionar de acuerdo con varios factores que incluyen el tipo, la especie, edad, el peso, sexo y el tipo de cáncer que se está tratando; la gravedad (es decir, la etapa) del cáncer que se va a tratar; la ruta de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto concreto o la sal del mismo empleado. Un médico o un veterinario normalmente expertos pueden determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para tratar, por ejemplo, prevenir, inhibir (completa o parcialmente) o detener el progreso de la enfermedad.

En una aplicación ilustrativa, se administra una cantidad adecuada de compuesto a un mamífero que está sometido a tratamiento para el cáncer. La administración se realiza en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente de entre aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal por día,

En un ejemplo adicional, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria total de hasta 1000 mg. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar una vez al día (QD, por sus siglas en inglés), o dividida en múltiples dosis diarias tales como dos veces al día (BID, por sus siglas en inglés), y tres veces al día (TID, por sus siglas en inglés). Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosificación

5 diaria total de hasta 1000 mg. (p. ej., 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg, que se pueden administrar en una dosis diaria o se pueden dividir en múltiples dosis diarias tal como se ha descrito anteriormente.

Además, la administración puede ser continua, es decir, cada día, o intermitente. Los términos "intermitente" o "intermitentemente" tal como se usa en el presente documento significan detener y comenzar a intervalos tanto

10 regulares como irregulares. Por ejemplo, la administración intermitente de un compuesto de la presente invención puede ser la administración de uno a seis días por semana o puede significar la administración en ciclos (por ejemplo, la administración diaria durante de dos a ocho semanas consecutivas, a continuación, un resto de periodo sin administración durante hasta una semanas) o puede significar la administración en días alternos.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de acuerdo con cualquiera de los calendarios descritos anteriormente, consecutivamente durante unas pocas semanas, seguido por un periodo de descanso. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de acuerdo con uno cualquiera de los calendarios descritos anteriormente de dos a ocho semanas, seguido por un periodo de descanso de una semana, o dos veces al día a una dosis de 100 - 500 mg durante tres a cinco días de una semana. En otra realización particular,

15 los compuestos de la presente invención se pueden administrar tres veces al día durante dos semanas consecutivas, seguido por una semana de descanso.

Los presentes compuestos son también útiles en combinación con agentes terapéuticos y agentes anticancerosos conocidos. Por ejemplo, los presentes compuestos son útiles en combinación con agentes anticancerosos conocidos.

25 Las combinaciones de los compuestos descritos en el presente documento con otros agentes anticancerosos o quimioterapéuticos están comprendidas en el alcance de la invención. Se pueden encontrar ejemplos de dichos agentes en Cancer Principles and Practice of Oncology de V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona normalmente experta en la materia sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características concretas de los fármacos y el cáncer implicado. Dichos agentes anticancerosos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes moduladores de los receptores de estrógenos, moduladores de los receptores de andrógenos, moduladores de los receptores retinoides, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, inhibidores de la HMG-CoA y otros inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la proliferación celular y la señalización de la supervivencia, agentes inductores de la apoptosis y agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular.

30 Los presentes compuestos son particularmente útiles cuando se administran simultáneamente con radioterapia.

En una realización, los presentes compuestos son también útiles en combinación con agentes anticancerosos conocidos que incluyen los siguientes moduladores de los receptores de estrógenos, moduladores de los receptores de andrógenos, moduladores de los receptores retinoides, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, y otros inhibidores de la angiogénesis.

40

"Moduladores de los receptores estrógenos" se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión del estrógeno al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de moduladores de los receptores de estrógenos incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno; LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant,

45 4-[7-[2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona, y SH646.

"Moduladores de los receptores de andrógenos" se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión de los andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de moduladores de receptores andrógenos incluyen finasteride y otros inhibidores de la 5 α -reductasa. nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol, y acetato de abiraterona.

50

"Moduladores de los receptores retinoides" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de los retinoides al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de moduladores de los receptores retinoides incluyen bexatreno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil) retinamida, y N-4-carboxifenil retinamida.

55

"Agentes citotóxicos/citostáticos" se refiere a compuestos que producen la muerte celular o que inhiben la proliferación celular interfiriendo principalmente directamente el funcionamiento de las células o inhiben o interfieren la mitosis celular, entre los que se incluyen agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos activables por hipoxia, inhibidores de los microtúbulos/agentes estabilizantes de los microtúbulos, inhibidores de las quinasas mitóticas, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de las quinasas implicados en la progresión mitótica, antimetabolitos; modificadores de la respuesta biológica; agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, factores de crecimiento hematopoyéticos, agentes terapéuticos dirigidos contra anticuerpos monoclonales, inhibidores

60

65

de la topoisomerasa, inhibidores del proteosoma e inhibidores de la ubiquitina ligasa.

Los ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, sertenef, cachectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosiloato de improsulfan, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-aminadiclora(2-metilpiridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, tetracloruro de trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platinuo(II)]bis[diamina(cloro)platino (II)], diarizidinilespermina, trióxido de arsénico 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafide, valrubicina, amrubicina, antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafide, MEN10755, y 4-demetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase el documento WO 00/50032).

Un ejemplo de compuestos activable por hipoxia es tirapazamina.

Los ejemplos de inhibidores del proteosoma incluyen, pero no se limitan a lactacistina y bortezomib.

los ejemplos de inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizantes de microtúbulos incluye paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxel, rizoxina, dolastatina, isetonato de mivobulina auristatina, cernad-estaño, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil) benceno sulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258, las eptilonas (véanse por ejemplo las Patentes de los Estados Unidos N^{os} 6.284.781 y 6.288.237) y BMS188797.

Algunos ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa son topotecan, hicaptamina, irinotecan, rubitecan, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-bencilideno-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propan-1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)diona, lurtotecan, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etopósido fosfato, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona, y dimesna.

Se describen ejemplos de inhibidores de las quinesinas mitóticas, y en particular la quinesina mitótica humana KSP, las publicaciones PCT N^o WO 01/30768, WO 01/98278, WO 03/050.064, WO 03/050.122, WO 03/049.527, WO 03/049.679, WO 03/049.678, WO04/039774, WO03/079973, WO03/099211, WO03/105855, WO03/106417, WO04/037171, WO04/058148, WO04/058700, WO04/126699, WO05/018638, WO05/019206, WO05/019205, WO05/018547, WO05/017190, US2005/0176776.. En una realización, los inhibidores de las quinesinas mitóticas incluyen, pero no se limitan a inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK, inhibidores de Kif4, inhibidores de Mphosph1 e inhibidores de Rab6-KIFL.

Los ejemplos de "inhibidores de la histona desacetilasa" incluyen, pero no se limitan a, SAHA, TSA, oxamflatina, PXD101, MG98, ácido valproico y escriptaid Se pueden encontrar referencias adicionales a otros inhibidores de la histona desacetilasa en el siguiente manuscrito; Miller, T.A. y col. J. Med. Chem. 46(24):5097-5116 (2003).

"Inhibidores de las quinasas implicados en la progresión mitótica" incluye, pero no se limitan a, inhibidores de la aurora quinasa, inhibidores de las quinasas de tipo Polo (PLK) (en inhibidores concretos de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1.

"Agentes antiproliferativos" incluye oligonucleótidos de ARN y ADB tales como G3139, ODN698, RVASK- RAS, GEM231, y INX3001, y antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, citarabina ocfosfato, foesteabina de sodio hidratada, raltitrexed, paltitrexid, emitofur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metlidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilaminol-L-glicero-B-L-manno-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabino furanosil citosina y 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona.

Los ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos contra anticuerpos monoclonales incluyen aquellos agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a anticuerpos monoclonales específicos de células cancerosas o específicos de células diana. Los ejemplos incluyen Bexxar.

5 Los "inhibidores de la HMG-CoA reductasa" se refieren a inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Los ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a lovastatina (MEVACOR[®]; véanse las patentes de los Estados Unidos números 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR[®]; véanse las patentes de los Estados Unidos números 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL[®]; véanse las patentes de los Estados Unidos números 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y
10 5.180.589), fluvastatina (LESCOL[®]; véanse las patentes de los Estados Unidos N^{os} 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896) y atorvastatina (LIPITOR[®]; véanse las patentes de los Estados Unidos números 5.273.995; 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952). Las fórmulas estructurales de estos y de los inhibidores adicionales de la HMG-CoA reductasa que se pueden usar en los presentes métodos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, pp. 85-89 (5 de febrero de 1996) y en las patentes de los Estados Unidos N^{os} 4.782.084 y 4.885.314. El término inhibidor de la HMG-CoA reductasa tal como se usa en el presente documento incluye todas las lactonas y formas de ácidos abiertos farmacéuticamente aceptables donde el anillo de lactona se abre para formar el ácido libre) así como las formas salinas y de éster de los compuestos que tienen actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa. y, por tanto, el uso de dichas sales, ésteres, formas de ácidos abiertos y lactonas está incluido en el alcance de la invención.

15 El "inhibidor de la prenil-proteína transferasa" se refiere a un compuesto que inhibe una cualquiera o cualquier combinación de las enzimas prenil proteína transferasa, incluyendo farnesil proteína transferasa (FTPasa), geranil geranil-proteína transferasa de tipo I (GGPTasa-I), y geranil geranil-proteína transferasa de tipo II (GGPTasa-II), denominada también Rab GGTasa).

20 Se pueden encontrar ejemplos de inhibidores de la prenil-proteína transferasa en las siguientes publicaciones y patentes: documentos WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, patente de los Estados Unidos N^o 5.420.245, patente de los Estados Unidos N^o 5.523.430, patente de los Estados Unidos N^o 5.532.359, patente de los Estados Unidos N^o 5.510.510, patente de los Estados Unidos N^o 5.589.485, patente de los Estados Unidos N^o 5.602.098, publicación de patente europea 0 618 221 publicación de patente europea 0 675 112 publicación de patente europea 0 604 181 publicación de patente europea 0 696 593 WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, patente de los Estados Unidos N^o 5.661.152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, patente de los Estados Unidos N^o 5.571.792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, y la patente de los Estados Unidos n^o 5.532.359. Para un ejemplo del papel del inhibidor de la prenil proteína transferasa en la angiogénesis véase European J. of Cancer, Vol. 35, N^o 9, pp.1394-1401 (1999).

25 "Inhibidores de la angiogénesis" se refiere a los compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la tirosina quinasa, tales como los inhibidores de los receptores de la tirosina quinasa Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), los inhibidores de factores de crecimiento derivados de la epidermis. derivados de fibroblastos, o derivados de plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteínasa de matriz), bloqueantes de la integrina, interferón- α , interleuquina-12, pentosán polisulfato, inhibidores de la ciclooxigenasa, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) del tipo aspirina e ibuprofeno así como inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 del tipo celecoxib y rofecoxib (PNAS, Vol. 89, p. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, p. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., Vol. 108, p.573 (1990); Anat. Rec., Vol. 238, p. 68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, p. 83 (1995); Clin. Orthop. Vol. 313, p. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., Vol. 16, p.107 (1996); Jpn. J. Pharmacol. Vol. 75, p. 105 (1997); Cancer Res. Vol. 57, p. 1625 (1997); Cell, Vol. 93, p. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med., Vol. 2, p. 715 (1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, p. 9116 (1999)), antiinflamatorios esteroideos (tales como corticoesteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil-fumagillol, talidomida, angioestatina, troponina- 1, antagonistas de la angiotensina II (véase Fernandez y col., J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985)), y anticuerpos dirigidos contra VEGF (véanse, Nature Biotechnology, Vol. 17, pp.963-968 (Octubre 1999); Kim y col. Nature, 362, 841-844 (1993); documento WO 00/44777; y el documento WO 00/61186).

30 Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y que también se pueden utilizar junto con los compuestos de la presente invención incluyen los agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase la revisión en Clin. Chem. La. Med. 38:679-692 (2000)). Los ejemplos de dichos agentes que modulan o inhiben las rutas de coagulación y fibrinólisis incluyen, pero no se limitan a, heparina (véase Thromb. Haemost. 80:10-23 (1998)), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de la carboxipeptidasa U (conocidos también como inhibidores de la fibrinólisis activables por trombina activa [TAFIa]) (véase Thrombosis Res. 101:329-354 (2001)). Se han descrito inhibidores de TAFIa en la Publicación PCT WO 03/013.526 y el documento U.S.

con. Nº de Serie 60/349.925 (presentada el 18 de enero de 2002).

"Agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular" se refiere a los compuestos que inhiben las proteínas quinasas que transducen las señales de los puntos de control del ciclo celular, sensibilizando por tanto la célula cancerosa a los agentes que dañan el ADN. Dichos agentes incluyen los inhibidores de ATR, ATM, las quinasas Chk1 y Chk2 y los inhibidores de las quinasas cdk y cdc, que se ejemplifican específicamente mediante la 7-hidroxiestaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS-387032.

"Agentes que interfieren con los receptores de las tirosina quinasas (RTK)" se refieren a compuestos que inhiben los RTK y por tanto a los mecanismos implicados en la oncogénesis y la progresión del tumor. Dichos agentes incluyen inhibidores de c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 y c-Met. Los agentes adicionales incluyen inhibidores de RTK tal como se describe por Bume-Jensen y Hunter, Nature, 411:355-365, 2001.

"Inhibidores de la proliferación celular y de la ruta de señalización de la supervivencia" se refiere a agentes farmacéuticos que inhiben los receptores de la superficie celular y las cascadas de transducción de la señal de forma descendente desde dichos receptores de la superficie. Dichos agentes incluyen inhibidores de EGFR (por ejemplo gefitinib y erlotinib), inhibidores de ERB-2 (por ejemplo, trastuzumab), inhibidores de IGFR, inhibidores de los receptores de las citoquinas, inhibidores de MET, inhibidores de PI3K (por ejemplo, LY294002), serina/treonina quinasas (que incluyen, pero no se limitan a inhibidores de Akt tal como se describe en los documentos WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004/-0116432, WO 02/083138, US 2004/-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344), inhibidores de la quinasa Raf (por ejemplo, BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo CI-1040 y PD-098059) e inhibidores de mTOR (por ejemplo Wyeth CCI-779). Dichos agentes incluyen compuestos inhibidores de moléculas pequeñas y antagonistas de anticuerpos.

"Agentes inductores de la apoptosis" incluye activadores de los miembros de la familia de los receptores de TNF (incluyendo los receptores de TRAIL).

La invención abarca también combinaciones con AINE que son inhibidores selectivos de COX-2. Para los fines de esta memoria descriptiva, los INE que son inhibidores selectivos de COX-2 se definen como los que tienen especificidad para inhibir COX-2 con respecto a COX-1 de al menos 100 veces tal como se mide por el cociente entre la relación de CI_{50} para COX-2 y la CI_{50} para COX-1 evaluada en ensayos celulares o microsomiales. Dichos compuestos incluyen, pero no se limitan a los descritos en la patente de los Estados Unidos 5.474.995, patente de los Estados Unidos 5.861.419, patente de los Estados Unidos 6.001.843, patente de los Estados Unidos 6.020.343, patente de los Estados Unidos 5.409.944, patente de los Estados Unidos 5.436.265, patente de los Estados Unidos 5.536.752, patente de los Estados Unidos 5.550.142, patente de los Estados Unidos 5.604.260, patente de los Estados Unidos 5.698.584, patente de los Estados Unidos 5.710.140, WO 94/15932, patente de los Estados Unidos 5.344.991, patente de los Estados Unidos 5.134.142, patente de los Estados Unidos 5.380.738, patente de los Estados Unidos 5.393.790, patente de los Estados Unidos 5.466.823, patente de los Estados Unidos 5.633.272, y la patente de los Estados Unidos 5.932.598, todas las cuáles se han incorporado por referencia.

Los inhibidores de COX-2 que son particularmente útiles en el presente método de tratamiento son: 3-fenil-4-(4-(metil-sulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona; y 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)-fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos que se han descrito como inhibidores específicos de COX-2 y son por tanto útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: parecoxib, CELEBREX[®] y BEXTRA[®] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, endostatina, ukraína, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaesp[iro[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinana-lina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)-fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, mannopentaosa fosfato sulfatada, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolo]carbonilimino)-bis-(1,3-naftalen disulfonato), y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metil]-2-indolinona (SU5416).

tal como se ha usado anteriormente, "bloqueantes de la integrina" se refiere a los compuestos que antagonizan selectivamente, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico con la integrina $\alpha_v\beta_3$, a compuestos que antagonizan selectivamente, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico con la integrina $\alpha_v\beta_5$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico con la integrina $\alpha_v\beta_3$, y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la(s) integrina(s) concreta(s) expresadas en células endoteliales capilares. El término se refiere también a antagonistas de las integrinas $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. El término se refiere también a antagonistas de las integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$.

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de las tirosina quinasas incluyen N-(trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilidenil]indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-demetoxigeldanamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxil]quinazolina, BIBX1382, N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, 2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-ona, SH268, genisteína, imatinib (STI571), CEP2563, 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinametano sulfonato, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, STI571A, N-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalazinamina, y EMD121974.

Se abarcan también en los presentes métodos combinaciones con compuestos que no sean compuestos anticancerosos. Por ejemplo, las combinaciones de los compuestos actualmente reivindicados con agonistas de PPAR- γ (es decir PPAR-gamma) y agonistas de PPAR- δ (es decir, PPAR-delta) son útiles en el tratamiento de determinadas neoplasias. PPAR- γ y PPAR- δ son los receptores γ y δ activados por el proliferador del peroxisoma nuclear. se ha notificado en la bibliografía la expresión de PPAR- γ en células endoteliales y su implicación en la angiogénesis (veáanse J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31:909-913; J. Biol. Chem. 1999;274:9116-9121; Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 2000; 41:2309-2317). Más recientemente, se ha demostrado que los agonistas de PPAR- γ inhiben la respuesta angiogénica a VEGF in vitro; tanto troglitazona como maleato de rosiglitazona inhiben el desarrollo de la neovascularización retinal en ratones. (Arch. Ophthalmol. 2001; 119:709-717). Los ejemplos de agonistas de PPAR- γ y agonistas de PPAR- γ/α incluyen, pero no se limitan a, tiazolidinadionas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7- dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxil]-2-metilpropiónico (descrito en el documento USSN 09/782.856), y ácido 2(R)- 7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)-2-etilcromano-2-carboxílico (descrito en el documento USSN 60/235.708 y 60/244.697).

Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos actualmente descritos en combinación con el tratamiento génico para el tratamiento del cáncer Para una panorámica de las estrategias genéticas para tratar el cáncer véanse Hall y col (Am J Hum Genet 61:785-789, 1997) y Kufe y col (Cancer Medicine, 5ª ed., pp 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). Se puede usar el tratamiento génico para administrar cualquier gen supresor de tumor. Los ejemplos de dichos genes incluyen, pero no se limitan a, p53, que se puede administrar mediante transferencia génica mediada por virus recombinante (véase la patente de los Estados Unidos N° 6.069.134, por ejemplo), un antagonista de uPA/uPAR ("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice," Gene Therapy, agosto de 1998;5(8):1105-13), e interferón gamma (J Immunol 2000;164:217-222).

Se pueden administrar también los compuestos de la presente invención junto con un inhibidor de resistencia inherente a multifármacos (MDR), en concreto MDR asociado con niveles de expresión elevados de proteínas transvehículoas. Dichos inhibidores de MDR incluyen inhibidores de la glicoproteína-p (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 y PSC833 (valsopodar).

Se puede emplear un compuesto de la presente invención junto con agentes antieméticos para tratar la náusea o la emesis, incluyendo la emesis aguda, retrasada, en fase terminal, y anticipada, que puede ser el resultado de un compuesto de la presente invención, en solitario o con radioterapia. Para la prevención o el tratamiento de la emesis, se puede usar un compuesto de la presente invención junto con otros agentes antieméticos, especialmente antagonistas del receptor de la neuroquinina-1, antagonistas del receptor 5HT3; tales como ondansetron, granisetron, tropisetron, y zatisetron, agonistas de los receptores de GABAB, tales como baclofeno, un corticosteroide tal como Decadron (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten u otros tales como los descritos en las patentes de los Estados Unidos 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712, y antidopaminérgicos, tales como fenotiazinas (por ejemplo proclorperazina, flufenazina, tioridazina y mesoridazina), metoclopramida o dronabinol. En una realización, se administra un agente antiemético seleccionado entre un antagonista del receptor de la neuroquinina 1, un antagonista del receptor 5HT3 y un corticoesteroide como tratamiento complementario para el tratamiento o la prevención de la emesis que puede ser resultado de la administración de los presentes compuestos.

Los antagonistas del receptor de la neuroquinina-1 de uso junto con los compuestos de la presente invención se describen completamente, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos números 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, 5.637.699, 5.719.147; publicaciones de Patente europea con números EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893; publicaciones de patente internacional PCT N^{os} WO 90/05525 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676,

92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 5 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 y 97/21702; y en las Publicaciones de 10 patente británica N^{os} 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169, y 2 302 689. Se describe completamente la preparación de dichos compuestos en las patentes y publicaciones anteriormente mencionadas, que se han incorporado por referencia en el presente documento.

En una realización, el antagonista del receptor de la neuroquinina-1 de uso junto con los compuestos de la presente 15 invención se selecciona entre: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se describe en la Patente de los Estados Unidos: n^o 5.719.147.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para tratar o prevenir el cáncer, incluyendo el cáncer de 20 huesos, combinado con bisfosfonatos (entendiéndose que incluye bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfónicos y ácidos difosfónicos). Los ejemplos de bisfosfonatos incluyen, pero no se limitan a: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato que incluyen cualquiera y todas las sales, derivados, hidratos y sus mezclas farmacéuticamente aceptables.

Se puede administrar también un compuesto de la presente invención con un agente útil en el tratamiento de la 25 anemia. Dicho agente de tratamiento de la anemia es, por ejemplo, un activador continuo del receptor de la eritropoyesis (tal como epoetina alfa).

Se puede administrar también un compuesto de la presente invención con un agente útil en el tratamiento de la 30 neutropenia. Dicho agente terapéutico de la neutropenia es, por ejemplo, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y función de neutrófilos tales como el factor estimulador de colonias de granulocitos humanos, (G-CSF). Los ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.

Se puede administrar también un compuesto de la presente invención junto con un fármaco potenciador inmunológico, 35 tal como levamisol, isoprinosina y Zadaxin.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para tratar o prevenir el cáncer, incluyendo el cáncer de 40 huesos, combinado con bisfosfonatos (entendiéndose que incluye bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfónicos y ácidos difosfónicos). Los ejemplos de bisfosfonatos incluyen, pero no se limitan a: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato que incluyen cualquiera y todas las sales, derivados, hidratos y sus mezclas farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para tratar o prevenir el cáncer de mama en 45 combinación con inhibidores de la aromatasa. Los ejemplos de inhibidores de la aromatasa incluyen, pero no se limitan a: anastrozol, letrozol y exemestano.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para tratar o prevenir el cáncer en combinación con 50 ARNi^p terapéuticos.

Se pueden administrar también los compuestos de la presente invención en combinación con un inhibidor de 55 resistencia inherente a multifármacos (MDR). Dichos inhibidores incluyen los compuestos descritos en los documentos WO 01/90084, WO 02/30912, WO 01/70677, WO 03/013506, WO 02/36555, WO 03/093252, WO 03/093264, WO 03/093251, WO 03/093253, WO 2004/039800, WO 2004/039370, WO 2005/030731, WO 2005/014553, USSN 10/957,251, WO 2004/089911, WO 02/081435, WO 02/081433, WO 03/018543, WO 2004/031137, WO 2004/031139, WO 2004/031138, WO 2004/101538, WO 2004/101539 y WO 02/47671 (incluyendo LY-450139).

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para tratar o prevenir el cáncer en combinación con 60 inhibidores de PARP.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para tratar el cáncer en combinación con los siguientes 65 agentes terapéuticos (Plenaxis depot[®]); aldesleuquina (Prokine[®]); Aldesleuquina (Proleukin[®]); Alemtuzumab (Campath[®]); alitretinoína (Panretin[®]); alopurinol (Zyloprim[®]); altretamina (Hexalen[®]); amifostina (Ethyol[®]); anastrozol (Arim-idex[®]); trióxido de arsénico (Trisenox[®]); asparaginasa (Elspar[®]); azacitidina (Vidaza[®]); bevacuzimab (Avastin[®]); cápsulas de bexaroteno (Targretin[®]); gel de bexaroteno (Targretin[®]); bleomicina (Blenoxane[®]); bortezumib (Velcade[®]);

busulfan intravenoso (Busulfex[®]); busulfan oral (Myleran[®]); calusterona (Methosarb[®]); capecitabina (Xeloda[®]); carboplatino (Paraplatin[®]); carmustina (BCNU[®], BiCNU[®]); carmustina (Gliadel[®]); carmustina con Polifeprosan 20 Implant (Gliadel Wafer[®]); celecoxib (Celebrex[®]); cetuximab (Erbix[®]); clorambucilo (Leukeran[®]); cisplatino (Platinol[®]); cladribina (Leustatin[®], 2-CdA[®]); clofarabina (Clolar[®]); ciclofosfamida (Cytosan[®], Neosar[®]); ciclofosfamida (Cytosan Injection[®]); ciclofosfamida (Cytosan Tablet[®]); citarabina (Cytosar-U[®]); citarabina liposomal (DepoCyt[®]); dacarbazina (DTIC-Dome[®]); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen[®]); Darbepoetina alfa (Aranesp[®]); daunorubicina liposomal (DanuoXome[®]); daunorubicina, daunomicina (Daunorubicin[®]); daunorubicina, daunomicina (Cerubidine[®]); Denileuquina diftitox (Ontak[®]); dexrazoxano (Zinecard[®]); docetaxel (Taxotere[®]); doxorubicina (Adriamycin PFS[®]); doxorubicina (Adriamycin[®], Rubex[®]); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection[®]); doxorubicina liposomal (Doxil[®]); PROPIONATO DE DROMOSTANOLONA (DROMOSTANOLONE[®]); PROPIONATO DE DROMOSTANOLONA (MASTERONE INJECTION[®]); Solución B de Elliott (Elliott's B Solution[®]); epirubicina (Ellence[®]); Epoetina alfa (epogen[®]); erlotinib (Tarceva[®]); estramustina (Emcyt[®]); fosfato de etopósido (Etopophos[®]); etopósido, VP-16 (Vepesid[®]); exemestano (Aromasin[®]); Filgrastim (Neupogen[®]); floxuridina (intraarterial) (FUDR[®]); fludarabina (Fludara[®]); fluorouracilo, 5-FU (Adrucil[®]); fulvestrant (Faslodex[®]); gefitinib (Iressa[®]); gemcitabina (Gemzar[®]); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg[®]); acetato de goserelina (Zoladex Implant[®]); acetato de goserelina (Zoladex[®]); acetato de histrelina (Histrelin implant[®]); hidroxuurea (Hydrea[®]); Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin[®]); idarubicina (Idamycin[®]); ifosfamida (IFEX[®]); mesilato de imatinib (Gleevec[®]); interferón alfa 2a (Roferon A[®]); Interferón alfa-2b (Intron A[®]); irinotecan (Camptosar[®]); lenalidomida (Revlimid[®]); letrozol (Femara[®]); leucovorina (Wellcovorin[®], Leucovorin[®]); Acetato de leuprolido (Eligard[®]); levamisol (Ergamisol[®]); lomustina, CCNU (CeeBU[®]); mecloretamina, mostaza de nitrógeno (Mustargen[®]); acetato de megestrol (Megace[®]); melfalano, L-PAM (Alkeran[®]); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol[®]); mesna (Mesnex[®]); mesna (Mesnex tabs[®]); metotrexato (Methotrexate[®]); metoxsalen (Uvadex[®]); mitomicina C (Mutamycin[®]); mitotano (Lysodren[®]); mitoxantrona (Novantrone[®]); fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50[®]); nelarabina (Arranon[®]); Nofetumomab (Verluma[®]); Oprelvekin (Neumega[®]); oxaliplatino (Eloxatin[®]); paclitaxel (Paxene[®]); paclitaxel (Taxol[®]); partículas unidas a la proteína paclitaxel (Abraxane[®]); palifermina (Kepivance[®]); pamidronato (Aredia[®]); pegademasa (Adagen (Pegademase Bovine)[®]); pegaspargasa (Oncaspar[®]); Pegfilgrastim (Neulasta[®]); pemetrexed disodio (Alimta[®]); pentostatina (Nipent[®]); pipobroman (Vercyte[®]); plicamicina, mitramicina (Mithracin[®]); porfímero de sodio (Photofrin[®]); procarbazona (Matulane[®]); quinacrina (Atabrine[®]); Rasburicasa (Elitek[®]); Rituximab (Rituxan[®]); sargramostim (Leukine[®]); Sargramostim (Prokine[®]); sorafenib (Nexavar[®]); estreptozocina (Zanosar[®]); maleato de sunitinib (Sutent[®]); talco (Sclerosol[®]); tamoxifeno (Nolvadex[®]); temozolomida (Temodar[®]); tenipósido, VM-26 (Vumon[®]); testolactona (Teslac[®]); tioguanina, 6-TG (Thioguanine[®]); tiotepa (Thioplex[®]); topotecan (Hycamtin[®]); toremifeno (Fareston[®]); Tositumomab (Bexxar[®]); Tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar[®]); Trastuzumab (Herceptin[®]); tretinoína, ATRA (Vesanoid[®]); Mostaza de uracilo (Uracil Mustard Capsules[®]); valrubicina (Valstar[®]); vinblastina (Velban[®]); vincristina (Oncovin[®]); vinorelbina (Navelbine[®]); y zoledronato (Zometa[®]).

Por tanto, el alcance de la presente invención abarca el uso de los compuestos reivindicados actualmente en combinación con un segundo compuesto seleccionado entre: un modulador del receptor de estrógeno, un modulador del receptor de andrógeno, un modulador del receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa de VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis; un agonista de PPAR- γ , un inhibidor de la resistencia inherente a multifármacos, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de la neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de la proliferación celular y señalizador de la supervivencia, un agente inductor de la apoptosis, un bifosfonato, un inhibidor de la aromatasas, inhibidores de la γ -secretasa de ARNip terapéuticos, agentes que interfieren con los receptores de las tirosina quinasas (RTK), un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos relacionados anteriormente.

Una cualquiera o más de las dosificaciones específicas y los calendarios de dosificación de los compuestos de la presente invención puede ser también aplicable a uno cualquiera o más de los agentes terapéuticos que se van a usar en el tratamiento combinado (denominado a partir de ahora como el "segundo agente terapéutico").

Además, la dosificación específica y el calendario de dosificación de este segundo agente terapéutico pueden variar adicionalmente, y la dosis óptima, el calendario y la ruta de administración se determinarán basándose en el segundo agente terapéutico específico que se está usando.

Por supuesto, la ruta de administración de los compuestos de la presente invención es independiente de la ruta de administración del segundo agente terapéutico. En una realización, la administración de un compuesto de la presente invención es una administración oral. En otra realización, la administración de un compuesto de la presente invención es la administración intravenosa. Por tanto, de acuerdo con estas realizaciones, un compuesto de la presente invención se administra por vía oral o intravenosa, y el segundo agente terapéutico se puede administrar por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación, vaginal, intraocular mediante administración local mediante catéter o prótesis endovascular, subcutánea, intraadiposa, intraarticular, por vía intratecal, o en una forma de dosificación de liberación lenta

Además, se puede administrar un compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico mediante el

mismo modo de administración, es decir, ambos agentes administrados por ejemplo por vía oral, por vía IV. Sin embargo, está comprendido también en el alcance de la presente invención administrar un compuesto de la presente invención mediante un modo de administración, por ejemplo, por vía oral, y administrar el segundo agente terapéutico mediante otro modo de administración, por ejemplo, por vía IV, o cualesquiera otros modos de administración descritos a partir de ahora en el presente documento.

El primer procedimiento de tratamiento, la administración de un compuesto de la presente invención. puede tener lugar antes del segundo procedimiento de tratamiento, es decir, el segundo agente terapéutico tras el tratamiento con el segundo agente terapéutico, en el mismo momento que el tratamiento con el segundo agente terapéutico, o una de sus combinaciones. Por ejemplo, se puede decidir un periodo de tratamiento total para un compuesto de la presente invención. Se puede administrar el segundo agente terapéutico antes de iniciar el tratamiento con un compuesto de la presente invención o tras el tratamiento con un compuesto de la presente invención. Además, se puede administrar un tratamiento anticanceroso durante el periodo de administración de un compuesto de la presente invención pero no necesita producirse en el periodo de tratamiento completo de un compuesto de la presente invención.

El término "administración" y sus variantes (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa la introducción del compuesto o de un profármaco del compuesto en el sistema del animal necesitado del tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona combinado con uno o más principios activos (por ejemplo, un agente citotóxico, etc.), "administración" y sus variantes se deben entender, cada una, que incluye la introducción paralela y secuencial del compuesto o el profármaco del mismo y otros agentes.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea resultado, de forma directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se usa en el presente documento significa la cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que estimula la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que es deseada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico.

El término "tratar el cáncer" o "tratamiento del cáncer" se refiere a la administración a un mamífero que padece una dolencia cancerosa y se refiere a un efecto que alivia la dolencia cancerosa destruyendo las células cancerosas, pero también a un efecto que da como resultado la inhibición del crecimiento y/o la metástasis del cáncer.

En una realización, el inhibidor de la angiogénesis que se va a usar como el segundo compuesto se selecciona entre un inhibidor de la tirosina quinasa, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de la epidermis, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de fibroblastos, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, un inhibidor de MMP (metaloproteasa de matriz) un bloqueante de la integrina, interferón- α , interleuquina-12, pentosán polisulfato, un inhibidor de la ciclooxigenasa, carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagillol, talidomida, angioestatina, troponina-1, o un anticuerpo dirigido contra VEGF. En una realización, el modulador del receptor de estrógenos es tamoxifeno o raloxifeno.

Incluido también en el alcance de las reivindicaciones está un compuesto de Fórmula I combinado con un tratamiento de radiación y/o combinado con un compuesto seleccionado entre: un modulador del receptor de estrógenos, un modulador del receptor de andrógeno, un modulador del receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa de VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis; un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ , un inhibidor de la resistencia inherente a multifármacos, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de la neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de la proliferación celular y señalizador de la supervivencia, un agente inductor de la apoptosis, un bifosfonato, un inhibidor de la aromatasasa, un ARNip terapéutico y un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular, para su uso en el tratamiento del cáncer.

Y otra realización más de la invención es un compuesto de Fórmula I combinado con paclitaxel o trastuzumab para uso en el tratamiento del cáncer.

La invención abarca además un compuesto de Fórmula I combinado con un inhibidor de COX-2, para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.

La presente invención incluye también una composición farmacéutica útil para el tratamiento o la prevención del cáncer que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y un compuesto seleccionado entre: un modulador del receptor de estrógenos, un modulador del receptor de andrógeno, un modulador del receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa de VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis; un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ , un inhibidor de la

proliferación celular y señalizador de la supervivencia, un bifosfonato, un inhibidor de la aromatasas, un ARNip terapéutico y un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular.

Incluido además en el alcance de la invención está un compuesto para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la que está implicada la angiogénesis. Se pueden administrar también otros inhibidores de MET para este método de tratamiento. Las enfermedades neovasculares oculares, que pueden dar como resultado determinadas formas de ceguera, son ejemplos de dolencias donde muchos de los daños de los tejidos resultantes se pueden atribuir a una infiltración anómala de los vasos sanguíneos en el ojo. La infiltración indeseable puede ser estimulada por la retinopatía isquémica, tal como la resultante de la retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusiones de la vena retinal, etc., o por enfermedades degenerativas, tales como la neovascularización coroidal observada en la degeneración macular relacionada con la edad. Inhibir el crecimiento de los vasos sanguíneos mediante la administración de los presentes compuestos evitaría por tanto la infiltración de los vasos sanguíneos y prevenir o tratar las enfermedades donde está implicada la angiogénesis tales como las enfermedades oculares de tipo vascularización retinal, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, y similares.

Las rutas de administración sistémicas de los compuestos de la presente invención descritas anteriormente se pueden utilizar en el tratamiento de dichas enfermedades oculares neovasculares. Se pueden emplear también otras rutas de administración ocular, tales como la tópica, periocular, intravitreal y similares. Se pueden emplear también implantes intravitreales revestidos con una matriz de fármaco:polímero.

Las composiciones farmacéuticas oftálmicas que se adaptan para la administración tópica al ojo en forma de soluciones, suspensiones, pomadas, cremas o como una inserción sólida. Las formulaciones oftálmicas de este compuesto pueden contener de 0,01 ppm a 1 % y especialmente 0,1 ppm a 1 % de medicamento. Para una dosis única, comprendida entre 0,01 a 5000 ng, preferentemente 0,1 a 500 ng, y especialmente 1 a 100 ng del compuesto al ojo humano. Las formulaciones útiles para la administración intravitreal son similares a las soluciones salinas descritas anteriormente para la administración intravenosa.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de las enseñanzas contenidas en el presente documento.

ENSAYOS

Los compuestos de la presente invención descritos en los Ejemplos se ensayaron mediante los ensayos descritos a continuación y se encontró que tenían actividad inhibidora de MET. Se conocen en la bibliografía otros ensayos y podrían llevarse a cabo fácilmente por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, las publicaciones de solicitud de patente de los Estados Unidos US 2005/0075340 A1, 7 de abril de 2005, páginas 18-19; y la publicación PCT N° WO 2005/028475, 31 de marzo de 2005, páginas 236-248),

I. Ensayos de quinasas in vitro

Dominios citosólicos etiquetados con GST recombinante de c-Met humano y otros receptores de las tirosina quinasas que incluyen c-Met de ratón, Ron humano, KDR, IGFR, EGFR, FGFR, Mer, TrkA y Tie2 se utilizaron para determinar si los compuestos de la presente invención modulan las actividades enzimáticas de estas quinasas.

Se expresaron los dominios citosólicos de c-Met etiquetados con GST recombinante soluble y otros receptores de las tirosina quinasas en un sistema de baculovirus (Pharmlingen) de acuerdo con el protocolo recomendado por el fabricante. Se subclonó el ADNc que codificaba cada dominio citosólico en un vector de expresión de baculovirus (pGcGHLT-A, B o C, Pharmlingen) que contenía una etiqueta de 6x histidina y una etiqueta de GST en marco. La construcción del plásmido resultante y el ADN del baculovirus BaculoGold (Pharmlingen) se usaron para transfectar simultáneamente células Sf9 o Sf21 de insecto. Tras confirmar la expresión de la quinasa de fusión etiquetada con GST, se produjo un título alto de stock de baculovirus recombinante, se optimizaron las condiciones de expresión, y se llevó a cabo una expresión escalada de la fusión de KDR-GST de rata. A continuación se purificó la quinasa de fusión a partir del lisado de células de insecto mediante cromatografía de afinidad utilizando glutatión agarosa (Pharmlingen). La proteína purificada se dializó frente a un 50 % de glicerol, DTT 2 mM, Tris- HCl 50 mM (pH 7,4) y se almacenó a -20°C. Se determinaron las concentraciones de proteínas de las proteínas de fusión utilizando el ensayo Coomassie Plus Protein Assay (Pierce) con BSA como patrón.

Se midieron las actividades quinasa de c-Met y otras quinasas utilizando una versión modificada del ensayo de la tirosina quinasa resuelto en un tiempo homogéneo descrito por Park y col. (1999, Anal. Biochem. 269:94-104).

El procedimiento para determinar la potencia de un compuesto para inhibir la quinasa c-Met comprende las siguientes etapas:

1. Preparar n una placa de 96 pocillos soluciones en serie de tres veces de soluciones diluidas del compuesto en 100 % de dimetil sulfoxido (DMSO) a 20X de las concentraciones finales deseadas.
2. Preparar una mezcla de reacción maestra que contiene MgCl₂ 6,67 mM, NaCl 133,3 mM, Tris-HCl 66,7 mM (pH

7,4), 0,13 mg/ml de BSA, ditiotreitolo 2,67 mM, 0,27 nM de c-Met recombinante y 666,7 nM de un sustrato de péptido sintético biotinilado (biotina-ahx-EQEDEPEGDYFEWLE-CONH₂) (SEC ID N^o:1).

3. En una placa de ensayo negra, añadir 2,5 µl de solución del compuesto (o DMSO) y 37,5 µl de mezcla de reacción maestra por pocillo. Iniciar la reacción quinasa añadiendo 10 µl de 0,25 mM de MgATP por pocillo. Permitir que las reacciones continúen durante 80 min a temperatura ambiente. Las condiciones finales de la reacción son de 0,2 nM de c-Met, 0,5 µM de sustrato, 50 µM de MgATP, MgCl₂ 5 mM, NaCl 100 mM, DTT 2 mM, 0,1 mg/ml de BSA, 50 mM de Tris (pH 7,4) y 5 % de DMSO.

4. Detener la reacción de la quinasa con 50 µl de tampón de Detención/Detección que contiene EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, Triton X-100 al 0,1 %, 0,126 µg/ml de anticuerpo PY20 dirigido contra fosfotirosina marcado con euquelato (n^o de catálogo AD0067, PerkinElmer) y 45 µg/ml de conjugado de estreptavidina-aloficocianina (n^o de catálogo PJ25S, Prozyme).

5. Leer las señales HTRF en un lector Victor (PerkinElmer) en modo HTRF después de 60 min.

6. Se determinó la CI₅₀ ajustando la relación observada entre la concentración del compuesto y la señal HTRF con una ecuación logística de 4 parámetros.

Se usó esencialmente el mismo procedimiento para determinar la potencia de los compuestos para inhibir el c-Met de ratón, Ron humano, KDR, IGFR, EGFR, FGFR, Mer, TrkA y Tie2 excepto que la concentración de la enzima varió en los ensayos individuales (0,2 nM de c-Met de ratón; 2,5 nM de Ron, 8 nM de KDR; 0,24 nM de IGFR; 0,24 nM de EGFR; 0,14 nM de FGFR; 16 nM Mer; 8 nM de TrkA; 8 nM de Tie2).

El compuesto de la presente invención se puede ensayar en el ensayo anterior y se puede determinar la actividad inhibitoria. Se ensayaron los compuestos 2-4, 3-1 a 3-26. 4-1, 4-2, 5-5, 6-1 a 6-76. 7-1 y 8-2 en los Ejemplos en el ensayo anterior y se encontró que tenían una CI₅₀ < 50 µM.

II. Ensayo de autofosforilación de c-Met basado en células

Se usó un ensayo ELISA de tipo sándwich para evaluar la autofosforilación de MET en células MKN45 de cáncer gástrico, en las que MET está constitutivamente activado. Brevemente, se pretrató una monocapa de células con compuestos o el vehículo y a continuación se lisó. Se capturó el MET en un lisado celular mediante un anticuerpo dirigido contra MET inmovilizado en una superficie plástica. Un anticuerpo dirigido contra fosfotirosina genérico o uno de algunos anticuerpos específicos dirigidos contra fosfo-MET se dejó a continuación que se uniera al MET capturado y se detectó usando un anticuerpo secundario dirigido contra HRP. El procedimiento para determinar la potencia de un compuesto para inhibir la autofosforilación de MET en células MKN45 comprende las siguientes etapas:

Día 1

1. Revestir una placa ELISA de 96 pocillos durante la noche a 4 °C con 100 ml/pocillo de 1 mg/ml de solución de anticuerpo de captura (Af276, R&D).

2. Sembrar una placa de cultivo de 96 pocillos separada con células MKN45 a 90.000 células/pocillo en 0,1 ml de medio de crecimiento (RPMI 1649, FBS al 10 %. 100 µg/ml de Pen-Strep, 100 µg/ml de L-glutamina, y HEPES 10mM) y cultivo durante la noche a 37 °C/5 % de CO₂ hasta una confluencia del 80-90 %.

Día 2

1. Lavar la placa ELISA con 4 X 200 µl/pocillo de tampón de lavado (TBST + 0,25 % de BSA). Incubar la placa ELISA con 200 µl/pocillo de tampón de bloqueo (TBST + 1,5 % de BSA) durante 3-5 h a TA

2. Preparar diluciones en serie de extensión intermedia de 200X de compuesto en DMSO. Diluir la serie hasta 10X con medio de ensayo (RPMI 1640, FBS al 10 %. y 10 mM de HEPES).

3. Añadir 10X soluciones del compuesto (11 µl/pocillo) a la placa de cultivo que contiene células MKN45. Incubar la placa a 37 °C/5 % CO₂ durante 60 min.

4. Lisar las células con 100 µl/pocillo de tampón de lisis (30 mM de Tris, pH 7,5, EDTA 5 mM, NaCl 50 mM, 30 mM de pirofosfato de sodio, 50 mM de NaF, 0,5 mM de Na₃VO₄, 0,25 mM potasio bisperoxo (1,10-fenantrolina)-oxovanadato, NP40 al 0,5 %, Triton X-100 al 1 %, glicerol al 10 %, y un cóctel inhibitor de la proteasa) a 4 °C durante 90 min.

5. Retirar el tampón de bloqueo de la placa ELISA, lavar la placa 4X con 200 µl/pocillo de tampón de lavado. Transferir 90 µl/pocillo de lisado de células MKN45 procedente de la placa de cultivo a la placa ELISA. Incubar la placa de ensayo sellada a 4 °C con agitación suave durante la noche.

Día 3

1. Lavar la placa ELISA 4 veces con 200 µl/pocillo de tampón de lavado.

2. Incubar con 100 µl/pocillo de anticuerpo de detección primario (1 µg/ml en TBST + BSA al 1 %) durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se han usado los siguientes anticuerpos primarios: 4G10 de UpState, anti-pMet(1349) y anti-pMet(1369), ambos de Biosource.

3. Lavar las placas ELISA 4 con tampón de lavado. Añadir 100 µl/pocillo de anticuerpo secundario (1:1000 de

HRP dirigido contra IgG de ratón diluido en TBST + BSA al 1 % BSA para 4G10, o 1:1000 de HRP dirigido contra IgG de conejo para anti-pMet(1349) y anti- pMet(1365)). Incubar a temperatura ambiente con mezcla suave durante 1,5 horas. Lavar 4 X con 200 μ l/pocillo de tampón de lavado.

4. Añadir 100 μ l/pocillo de reactivo Quanta Blu (Pierce) e incubar a temperatura ambiente durante 8 minutos.
5. Lectura de la fluorescencia (longitud de onda de excitación: 314 nm, longitud de onda de emisión: 425 nm) en un lector de placas Spectramax Gemini EM (Molecular Devices).

5. Se calculó la CI_{50} ajustando la relación observada entre la concentración del compuesto y la señal de fluorescencia con una ecuación logística de 4 parámetros.

10 III. Ensayo de proliferación/viabilidad de células MKN45

Se sabe que las células MKN45 de cáncer gástrico humano expresan constitutivamente en exceso c-met activado. Se encontró que la inactivación parcial de c-Met mediada por ARNip induce la inhibición pronunciada del crecimiento y la apoptosis en células MKN45, lo que sugiere un papel vital de c-Met en esta línea celular. El ensayo descrito aquí mide el efecto de los inhibidores c-Met sobre la proliferación/viabilidad de células MKN45. El procedimiento para determinar la potencia de un compuesto para inhibir la proliferación/viabilidad de MKN45 comprende las siguientes etapas.

20 En el día 1, las células MKN45 de las placas a 3000 células/95 μ l de medio (RPMI/ FCS al 10 %, HEPES 100 mM, penicilina y estreptomycin) por pocillo en una placa de 96 pocillos. Mantener la placa en una incubadora a 37 °C/CO₂ al 5 %. Preparar soluciones de compuesto diluidas en serie 3 veces a 1000X de concentraciones finales deseadas en DMSO.

25 En el día 2, preparar soluciones de compuesto 50X diluyendo las soluciones de compuestos 1000X con el medio. Añadir 5 μ l de solución de compuesto 20X por pocillo al cultivo de células MKN45 descrito anteriormente. Devolver la placa a la incubadora.

30 En el día 5, añadir 50 μ l de tampón de lisis (ViaLight Reagents Kit, n° de catálogo L707-221, Cambrex): por pocillo. Lisar las células a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación añadir 50 μ l de reactivo de detección (ViaLight Reagents Kit) e incubar durante 3 minutos. La placa se leyó en un TOPCOUNT (PerkinElmer) en modo luminiscencia. Se calculó la CI_{50} ajustando la relación observada entre la concentración del compuesto y la señal de luminiscencia con una ecuación logística de 4 parámetros.

35 IV. Ensayo de migración celular inducido por HGF

Se evaluó la migración inducida por HGF de células HPAF de cáncer de páncreas usando placas de Inserción de 96 multipocillos BD Falcon Fluoroblock (n° Cat 351 164, BD Discovery Labware). La placa consiste en pocillos cada uno de los cuales está repartido en una membrana microporosa en la parte superior y cámaras en la parte inferior. Se sembraron en placas células pancreáticas en el lado superior de la membrana y migran al lado inferior de la membrana en respuesta a la quimioatracción añadida a la cámara inferior. Las células en el lado inferior de la membrana se marcaron con un colorante fluorescente y se detectaron mediante un lector de placas de fluorescencia. El procedimiento para determinar la potencia de un compuesto para inhibir la migración celular comprende las siguientes etapas.

45 1. Preparar soluciones del compuesto de ensayo de concentraciones 1000X finales en DMSO al 100 %.

2. Diluir las soluciones anteriores 50X con DMEM/ FCS al 10 % para obtener las soluciones del compuesto 20X de las concentraciones finales.

3. Rellenar cada cámara inferior de una placa de Inserción de 96 Multipocillos Fluoroblock con 180 μ l de DMEM/FCS al 10 %, y la placa con 8.000 células HPAF de cáncer de páncreas en 50 μ l de DMEM/ FCS al 10 % en cada cámara superior.

4. 1-2 horas después de la siembra en placas, añadir 2,5 μ l y 10 μ l de una solución del compuesto 20X en la parte superior y la cámara inferior respectivamente. Incubar la placa a 37°C durante 60 min. y a continuación añadir HGF concentrado a la cámara inferior hasta una concentración final de HGF de 15 ng/ml. Las placas de inserción se incubaron durante la noche durante 20 horas.

55 5. Se añadió una alícuota de colorante de calceína concentrado (Molecular Probes) a cada cámara inferior para proporcionar 5 μ g/ml de concentración final de colorante y se marcaron las células durante 1 hora. Lavar cada cámara inferior con 200 μ l de DMEM/FCS al 10 %

6. Leer la fluorescencia en un lector Victor (PerkinElmer) en el modo de lectura de la parte inferior (longitud de onda de excitación: 485 nm, longitud de onda de emisión: 535 nm).

60 7. Se calcula la CI_{50} ajustando la relación observada entre la concentración del compuesto y la señal de fluorescencia con una ecuación logística de 4 parámetros.

V. Determinación de K_i y k_{inact} para la inhibición dependiente del tiempo de CYP3A4

65 Se llevó a cabo el ensayo de inhibición dependiente del tiempo para CYP3A4 en dos etapas, una etapa de

- preincubación en la que el compuesto de ensayo se incubó con microsomas de hígado humano y el periodo de incubación secundaria donde el sustrato CYP3A4, testosterona se añadió al preincubado para medir la actividad de CYP3A4 residual. Los pocillos contenían microsomas de hígado humano (42,5 μ l, 2,35 mg/ml) que se diluyeron a partir de un stock (20 mg/ml) en tampón fosfato de potasio (50 mM, pH 7,4) de tal manera que la concentración final en los 50 μ l de preincubación fue de 2 mg/ml. los pocillos contenían también el compuesto de ensayo (2,5 μ l a 20 veces la concentración de incubación) en una mezcla de disolvente de DMSO:agua:metanol (10:50:40) y se usó el mismo disolvente en ausencia del compuesto de ensayo como el control. Las concentraciones finales del compuesto de ensayo en las preincubaciones fueron 1,56, 3,13, 6,25, 12,5, 25, 50 y 100 μ M. Los tiempos de preincubación usados fueron de 0, 5, 10, 15, y 20 min. Se utilizaron preincubaciones separadas para cada punto temporal de preincubación. El carril que contenía los pocillos se precalentó durante 30 min a 37 °C en una incubadora que se agitó suavemente y la temperatura se mantuvo a 37 °C durante la duración de las incubaciones. El periodo de preincubación se inició mediante la adición de NADPH (5 μ l, 10 mM) que se había precalentado a 37 °C durante diez minutos. Tras la etapa de preincubación, las incubaciones secundarias se iniciaron llevando a cabo una dilución de 10 veces del preincubado usando 450 μ l de una solución precalentada (37 °C) de NADPH (1 mM) y testosterona (222 μ M) en fosfato de potasio (50 mM, pH 7,4) La concentración final de NADPH y testosterona en los 500 μ l de incubación fue de 1 mM y 200 μ M, respectivamente. Tras 10 min de incubación, cada pocillo se inactivó rápidamente con 1 ml de acetonitrilo que contenía el patrón interno, cortisona (0,6 μ g/ml) y se colocó en hielo. La hilera se centrifugó a 3202 g durante 10 min y se diluyeron 200 μ l del sobrenadante con 100 μ l de agua, se mezclaron bien y se analizaron mediante LC/MS-MS.
- se inyectaron las muestras(10 μ l) sobre una columna C₁₈ (2,0 mm x 30 mm, 3 μ m de tamaño de partículas) y se eluyeron utilizando agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % como la fase móvil acuosa (A), y acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1 % como la fase orgánica (B), de acuerdo con la siguiente tabla de gradientes:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% A	% B
0,00	0,85	98	2
0,02	0,85	98	2
3,02	0,85	2	98
3,52	0,85	2	98
3,53	0,85	98	2

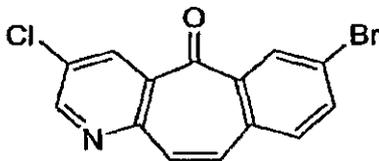
- El eluyente procedente de la columna se envió al espectrómetro de masas y la reacción múltiple específica vigilando las transiciones para el metabolito de la testosterona, 6 β -OH testosterona (305 m/z>269 m/z) y cortisona (361 m/z>185m/z) que se usaron para la detección de MS/MS. Se analizaron las relaciones del área integrada entre el analito (6 β -OH testosterona) y el patrón interno (cortisona) mediante regresión no lineal para calcular K_i y K_{inact}.

30 Ejemplos

Se pretende que los ejemplos proporcionados ayuden a una comprensión adicional de la invención. Se pretende que los materiales, especies y condiciones particulares empleados sean ilustrativos de la invención y no limitantes del alcance razonable de la misma.

35

EJEMPLO 1



1

Etapa 1: Cloruro de 2-[(E/Z)-2-(4-bromofenil)vinil]-3-carboxi-5-cloropiridinio.

40

tert-Butóxido de potasio (solución 1M en THF, 60 ml, 60 mmol) se añadió a una solución de 4-bromobenzaldehído (5,6 g, 30 mmol) y 5-cloro-2-metilnicotinato de metilo (Marcoux, J.F.; Marcotte, F.A.; Wu, J.; Dormer, P.G.; Davies, I.W.; Hughes, D., Reider, P.J. J. Org. Chem. 2001, 66, 4194-4199) (5,6 g, 30 mmol) en 200 ml de THF a 0 °C. la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La suspensión de la reacción se concentró para dar sólidos de color amarillo/naranja, a continuación se añadieron 50 ml de agua y 50 ml de HCl. Tras agitar la suspensión resultante durante 30 minutos, se añadieron 200 ml de EtOH y la suspensión se agitó durante 4 horas. La suspensión se filtró y se secó para dar como resultado el compuesto del título. RMN¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 8,76 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,60-7,54 (m, 4H). LRMS (APCI) calculado para C₁₄H₁₀BrClNO₂ [M+H]⁺, 338,0; encontrado 337,9.

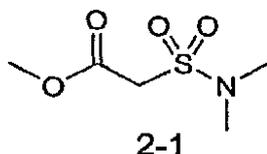
45

Etapa 2: 7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (Compuesto 1).

- 5 Se añadió cloruro de 2-[(E/Z)-2-(4-bromofenil)vinil]-3-carboxi-5-cloropiridinio (11,2 g, 29,9 mmol) a 50 ml de ácido polifosfórico y se calentó a 200 °C. Tras 12 horas, la solución se vertió en hielo y se añadieron 250 ml de solución de hidróxido de sodio 5N, a continuación se añadió hidróxido de sodio 5N para ajustar a pH 10. Se diluyó la mezcla en 2 l de diclorometano, se añadieron 100 g de Celite y la suspensión se agitó durante 15 minutos. Los sólidos se filtraron a través de un embudo de vidrio sinterizado y se descartaron. La fase líquida se vertió en un embudo separador y se aisló la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para dar como resultado el Compuesto 1 RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (d, 1H); 8,50 (d, 1H); 8,41 (d, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,20 (d, 1H). LRMS (APCI) calculado para C₁₄H₈BrClNO [M+H]⁺, 320,0; encontrado 320,0

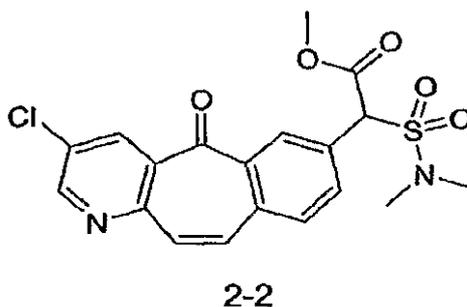
EJEMPLO 2

- 15 M,M-Dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida (Compuesto 2-4).

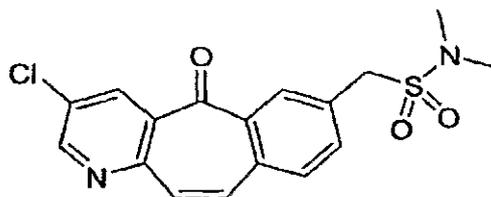


- 20 Etapa 1: [(dimetilamino)sulfonyl]acetato de metilo (Compuesto 2-1).

- Dimetilamina en THF (57,9 ml, 116 mmol) se disolvió en diclorometano (29,0 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A continuación, (clorosulfonyl) acetato de metilo (preparado de acuerdo con: Szymonifka, M. J.; Heck, J. V. Tet. Lett. 1989, 30, 2869-72.) (10,0 g, 57,9 mmol) se añadió gota a gota como una solución en diclorometano (29,0 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se añadió salmuera (200 ml) y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc/Hexanos) para dar como resultado el compuesto del título como un líquido de color amarillo RMN¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 4,25 (s, 2H); 3,68 (s, 3H); 2,78 (s, 6H). LRMS (APCI) calculado para C₅H₁₂NO₄S [M+H]⁺, 182,0; encontrado 182,0

Etapa 2: (3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)[(dimetilamino)sulfonyl]acetato de metilo (Compuesto 2-2).

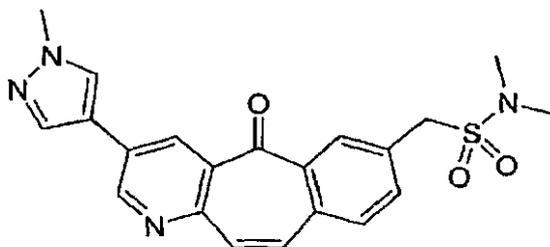
- 35 Un matraz de fondo redondeado de 200 ml se cargó con [(dimetilamino)sulfonyl]acetato de metilo (5,26 g 29,0 mmol) y dioxano (77 ml), se enfrió a 0 °C y a continuación se añadió hidruro de sodio (2,321 g, 58,0 mmol) en una porción. Después de 15 min, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió 7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (6,20g, 19,34 mmol) seguido por Pd₂(dba)₃ (0,708 g, 0,774 mmol) y trifetilfosfina (1,217 g, 4,64 mmol). la suspensión resultante se desgasificó purgando con nitrógeno durante 30 min. A continuación, la mezcla se calentó a 70 °C y se dejó agitar durante la noche. A continuación se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se vertió en salmuera (500 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). A continuación los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc/Hexanos) para dar como resultado el compuesto del título como un aceite de color amarillo tras reposar. RMN¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 9,00 (d, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,47 (d, 1H); 8,07 (dd, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 6,05 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,68 (s, 6H). LRMS (APCI) calculada para C₁₉H₁₈ClN₂O₅S [M+H]⁺, 421,1; encontrado 421,0



2-3

Etapa 3: 1-(3-Cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-M.M-dimetilmetanosulfonamida (Compuesto 2-3).

- 5 (3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)[(dimetilamino)sulfonyl]acetato de metilo (2,04g, 4,85 mmol) se disolvió en una mezcla de AcOH (24,24 ml) y HCl 6M (24,24 ml) y se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se enfrió la solución a temperatura ambiente, se basificó con una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc/Hexanos) para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color amarillo.
- 10 RMN¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 8,99 (d, 1H); 8,48 (d, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,84 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 4,63 (s, 2H); 2,74 (s, 6H). LRMS (APCI) calculado para C₁₇H₁₆ClN₂O₃S [M+H]⁺, 363,1; encontrado 363,1



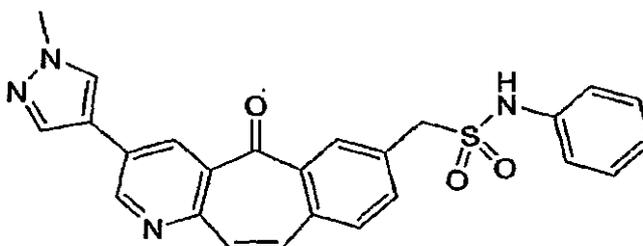
2-4

Etapa 4:

- 15 M,M-Dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metaanosulfonamida (Compuesto 2-4).

- 1-(3-Cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-N,N-dimetilmethanosulfonamida (1,44 g, 3,97 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,239 g, 5,95 mmol), tetrafluoroborato de tri-*n*-butilfosfonio (0,104 g, 0,357 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,145 g, 0,159 mmol), y fluoruro de potasio (0,761 g, 13,10 mmol) se combinaron como sólidos y a continuación se colocaron en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DMF (39,7 ml) y la suspensión resultante se calentó a 130 °C y se dejó agitar durante 1 h. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (250 ml) y diclorometano (250 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc + MeOH al 10 %/Hexanos) para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 9,21 (d, 1H); 8,54 (d, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,81 (m, 2H); 7,40 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 4,63 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 2,74 (s, 6H). LRMS (APCI) calculado para C₂₁H₂₁N₄O₃S [M+H]⁺, 409,1; encontrado 409,1

- 30 EJEMPLO 3

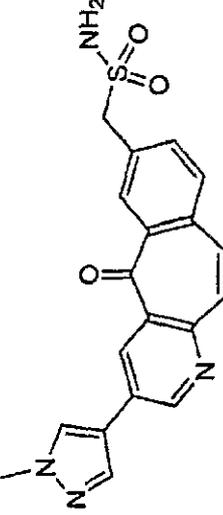
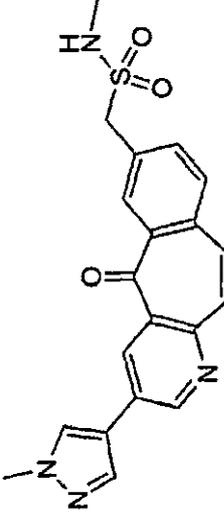
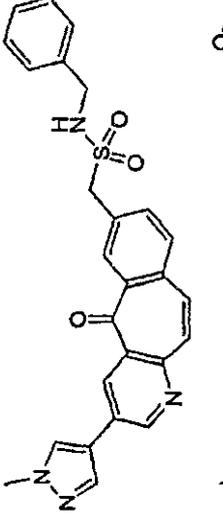
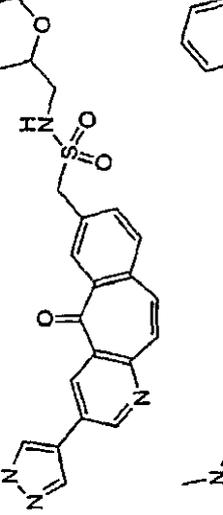
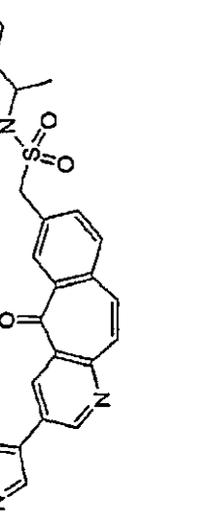


3-1

1-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-fenilmetanosulfonamida (Compuesto 3-1).

- 5 Se añadió carbonato de cesio (80 mg, 0,245 mmol) a una solución de W,W-dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida (50 mg, 0,122 mmol) y anilina (559 ml, 6,12 mmol) en dioxano (1113 ml) y agua (111 ml) en un vial de microondas de 0,5 ml a 2 ml. A continuación se selló el vial y se calentó la mezcla a 180 °C durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa en fase inversa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %, para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN¹H (600 MHz,
- 10 DMSO-D₆) δ 9,84 (br s, 1H); 9,22 (d, 1H); 8,51 (d, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,04 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,27 (m, 2H); 7,16 (dd, 2H); 7,00 (m, 1H); 4,68 (s, 2H); 3,89 (s, 3H). LRMS (APCI) calculado para C₂₅H₂₁N₄O₃S [M+H]⁺, 457,1; encontrado 457,1
- 15 Se prepararon los compuestos relacionados en la Tabla de forma análoga a la preparación del Compuesto 3-1 a partir de N,N-dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida (véase más arriba):

Tabla 1:

Comp. nº	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ calc	[M+H] ⁺ obs
3-2		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	381,1	381,1
3-3		N-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	395,1	395,1
3-4		N-bencil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	471,2	471,1
3-5		N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	481,2	481,1
3-6		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1-feniletil)metanosulfonamida; aislada como sal de TFA	485,2	485,1

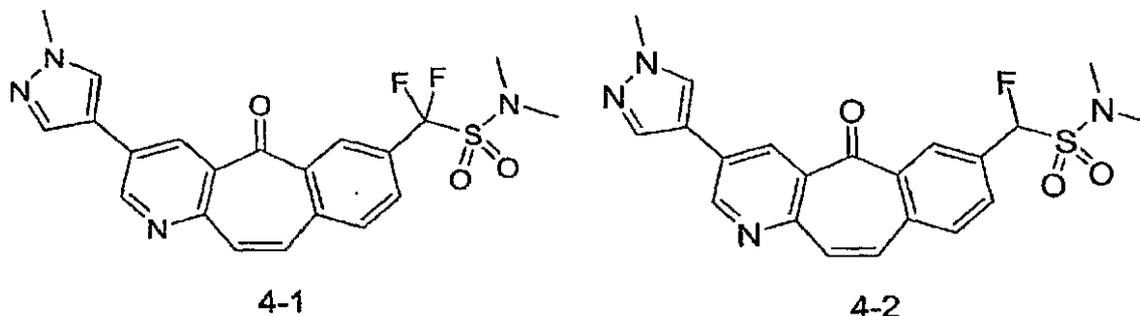
3-7		485,1
485,2	<p>N-(4-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida</p>	485,1
3-8		485,1
485,2	<p>N-(3-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida; aislada como sal de TFA</p>	485,1
3-9		485,1
485,2	<p>N-(2-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida; aislada como sal de TFA</p>	485,1
3-10		501,1
501,2	<p>N-(3-metoxibencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida</p>	501,1
3-11		501,1
501,2	<p>N-(4-metoxibencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida</p>	501,1
3-12		489,1
489,2	<p>N-(4-fluorobencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida aislada como la sal de TFA</p>	489,1

3-13		<p>N-(3,4-difluorobencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida</p>	507,1	507,1
3-14		<p>N-(2,3-difluorobencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida; aislada como sal de TFA</p>	507,1	507,1
3-15		<p>1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(2-feniletil)metano sulfonamida; aislada como sal de TFA</p>	485,2	485,1
3-16		<p>N-(ciclohexilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida aislada como la sal de TFA</p>	477,2	477,2
3-17		<p>N-isobutil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida</p>	437,2	437,1

3-18		451,2	451,1	<p>A/-[(3-metilbutil)-1-[3-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H- benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida aislada como la sal de TFA</p>
3-19		475,2	475,1	<p>A/-[(1-metil-1/-imidazol-5-il)metil]-1-[3-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-5-oxo-5/-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida aislada como la sal de TFA</p>
3-20		461,1	461,1	<p>A/-[(3-furilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H- benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida aislada como la sal de TFA</p>
3-21		423,2	423,1	<p>1-[3-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-W-propilmetanosulfonamida aislada como la sal de TFA</p>
3-22		489,2	489,1	<p>N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida</p>

	<p>1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-3-ilmetil)metanosulfonamida</p>	<p>472,1</p>	<p>472,1</p>
	<p>1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-metilpiridin-2-il)metil]metanosulfonamida aislada como la sal de TFA</p>	<p>486,2</p>	<p>486,1</p>
	<p>1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil]metanosulfonamida aislada como la sal de TFA</p>	<p>540,1</p>	<p>540,1</p>
	<p>1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-4-ilmetil)metanosulfonamida</p>	<p>472,1</p>	<p>472,1</p>

EJEMPLO 4

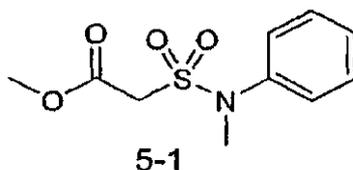


5 1,1-Difluoro-N,N-dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida (Compuesto 4-1) y 1-Fluoro-N,N-dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida (Compuesto 4-2).

10 A una solución enfriada a -78°C de N,N-dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida (21,1 mg, 0,052 mmol) y N-fluorobencenosulfonimida (40,7 mg, 0,129 mmol) en THF (2066 ml) se añadió NaHMDS 1,0 M en THF (114 ml, 0,114 mmol) gota a gota en el curso de 30 min. mediante una bomba con jeringa. Después de 2 h a -78°C , se dejó que la reacción llegara a temperatura ambiente en el curso de 2 h. A continuación, se acidificó la reacción con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (75 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa en fase inversa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %, para dar como resultado el Compuesto 4-1 eluyendo más lentamente como un sólido de color amarillo y el Compuesto 4-2 eluyendo más rápido como un sólido de color amarillo. LRMS (APCI) calculado para el Compuesto 4-1 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 445,1; encontrado 445,1 LRMS (APCI) calculado para el Compuesto 4-2 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 427,1; encontrado 427,1

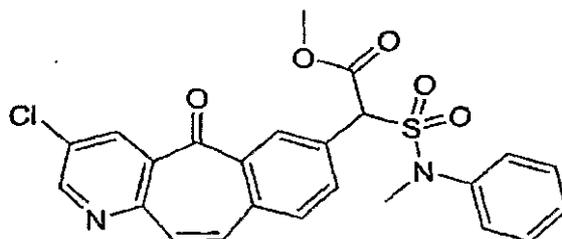
EJEMPLO 5

25 N-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-fenilmetanosulfonamida (Compuesto 5-5).



Etapa 1: {[metil(fenil)amino]sulfonil}acetato de metilo (Compuesto 5-1).

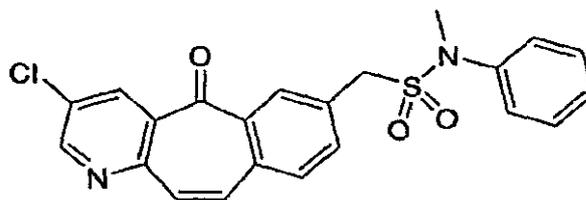
30 Se pasó cloro gaseoso a través de una suspensión de 230 g de hielo, CH_2Cl_2 (457 ml) y tioglicolato de metilo (86 ml, 942 mmol), enfriando con un baño de hielo/agua para mantener una temperatura interna por debajo de 30°C . después de aproximadamente seis horas, el color amarillo/verde del cloro disuelto persistió durante 30 minutos después que se detuvo el flujo de gas y el paso de gas cloro adicional no fue exotérmico demasiado tiempo. A continuación se retiró el baño de enfriamiento y se dejó agitar la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 1 h antes de purgarse con nitrógeno durante 20 minutos. A continuación se separaron las capas y se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el (clorosulfonil) acetato de metilo intermedio (160 g, 927 mmol) como un aceite de color amarillo. Se añadió una porción del (clorosulfonil) acetato de metilo (100 g, 579 mmol) gota a gota como una solución en CH_2Cl_2 (290 ml) agitando a -15°C una solución de N-metilaniлина (124 g, 1159 mmol) disuelta en CH_2Cl_2 (290 ml). La tasa de adición se ajustó para mantener la temperatura interna por debajo de 5°C . Después que se completó la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente en el curso de 2 h y se añadió HCl 1 M (1000 ml) y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se sembró, cristalizado para dar como resultado un sólido de color marrón. La recristalización en etanol caliente (320 ml) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,40 (m, 4H); 7,31 (m, 1H); 4,30 (s, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,26 (s, 3H). LRMS (APCI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 244,1; encontrado 244,0



5-2

Etapa 2: (3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-[metil(fenil)amino]sulfonil]acetato de metilo (Compuesto 5-2).

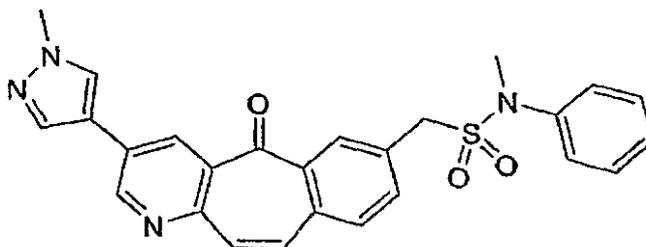
- 5 Se añadió *tert*-butóxido de sodio (8,99 g, 94 mmol) en una porción a un matraz de 250 ml que contenía {[metil(fenil)amino]sulfonil]acetato de metilo (7,59 g, 31,2 mmol) y dioxano (125 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 min, se añadió 7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (10,00 g, 31,2 mmol) seguido por acetato de paladio(II) (0,350 g, 1,560 mmol) tetrafluoroborato de tri-*n*-butilfosfonio (1,358 g, 4,68 mmol). la suspensión resultante se desgasificó purgando con nitrógeno durante 30 min. A continuación, la mezcla se calentó a 90 °C en un
- 10 baño precalentado y se dejó agitar durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1N(100 ml), se basificó con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc/Hexanos) para dar como resultado el compuesto del título como una espuma de color
- 15 amarillo. RMN¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 8,99 (d, 1H); 8,46 (d, 1H); 8,42 (d, 1H); 8,03 (dd, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,22 (m, 2H); 7,17 (m, 2H); 7,11 (m, 1H); 6,10 (s, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,20 (s, 3H). LRMS (APCI) calculado para C₂₄H₂₀ClN₂O₅S [M+H]⁺, 483.1; encontrado 483,0



5-3

20 Etapa 3: 1-(3-Cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-M-metil-M-fenilmetanosulfonamida (Compuesto 5-3).

- Se añadió *tert*-butóxido de sodio (47,4 g, 493 mmol) en una porción a un matraz de 1 l que contenía {[metil(fenil)amino]sulfonil]acetato de metilo (40,0 g, 164 mmol) y se disolvió en hexano (658 ml) a 0 °C. Después de 15 min., se añadió 7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (52,7 g, 164 mmol) seguido por acetato de paladio(II) (1,846 g, 8,22 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*n*-butilfosfonio (7,16 g, 24,66 mmol). La suspensión resultante se desgasificó purgando con nitrógeno durante 30 min. A continuación, la mezcla se calentó a 90 °C en un
- 25 baño precalentado y se dejó agitar durante 1, h. A continuación, el matraz de reacción se enfrió a 50 °C, se añadió NaOH 1M(500 ml) y la solución se agitó durante 1h. Después, Se diluyó la solución con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (800 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml) Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gradiente de EtOAc/Hexanos) para dar como resultado el compuesto del título como un
- 30 sólido de color amarillo pálido. RMN¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 8,99 (d, 1H); 8,47 (m, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,81 (s, 2H); 7,47 (d, 1H); 7,32 (m, 5H); 7,21 (m, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,24 (s, 3H). LRMS (APCI) calculado para C₂₂H₁₈ClN₂O₃S [M+H]⁺, 425.1; encontrado 425,0

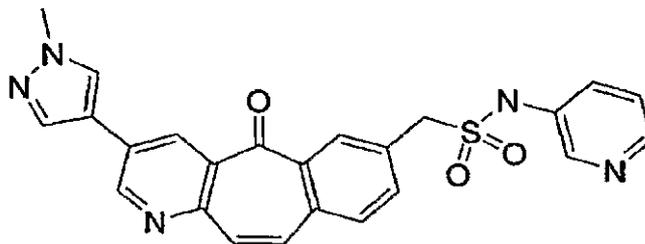


5-4

Etapa 4:

1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-fenilmetanosulfonamida (Compuesto 5-4).

5 1-(3-Cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-N-metil-N-fenilmetanosulfonamida (4.4 g, 10,36 mmol),
 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1Hpirazolo (2,59 g, 12,43 mmol), fluoruro de potasio (1,985 g,
 34,2 mmol), tetrafluoroborato de tri-f-butilfosfonio (0,270 g, 0,932 mmol), y Pd₂(dba)₃ (0,379 g, 0,414 mmol) se
 10 combinaron como sólidos y se colocaron en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DMF (104 ml), se desgasificó la
 mezcla, y a continuación se calentó la reacción a 130 °C con agitación durante 2 h. tras enfriar a temperatura ambiente,
 la mezcla se vertió en una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (saturado, 250 ml) y se extrajo con
 diclorometano (4 x 250 ml). Se combinaron los extractos orgánicos. se secó con Na₂SO₄, y se concentró a presión
 reducida. A continuación se disolvió el residuo en dioxano caliente (500 ml). Se añadieron hexanos hasta que se formó
 15 un precipitado. Tras reposar a temperatura ambiente durante la noche, se recogió el precipitado para dar como
 resultado el compuesto del título como un sólido de color gris. RMN¹H (600 MHz, DMSO-D₆) 89,22 (d, 1H); 8,53 (d,
 1H); 8,47 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,14 (d, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,39 (d, 1H); 7,32 (m, 5H); 7,20 (m, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,88 (s,
 3H); 3,23 (s, 3H). LRMS (APCI) calculado para C₂₁H₂₁N₄O₃S [M+H]⁺, 409,1; encontrado 409,1



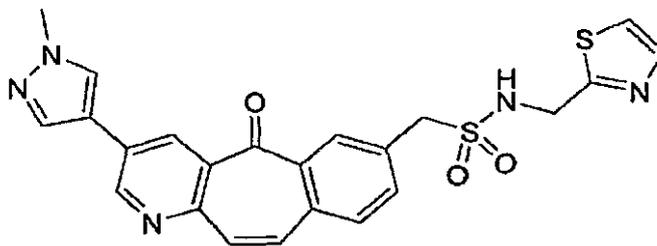
5-5

Etapa 5:

20 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-piridin-3-ilmetanosulfonamida (Compuesto 5-5).

Se añadió N-Metil-2-pirrolidiona (3 ml) a la
 25 W-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-fenilmetanosulfonamida (150
 mg, 0,319 mmol) y piridin-3-amina (150 mg, 1,594 mmol) en un vial. El vial se selló y la solución resultante se calentó a
 180 °C con agitación. Después de 2,25 h, La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en DMSO y agua.
 La solución resultante se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (C-18), eluyendo con
 30 acetonitrilo/agua + TFA al 0,05 %, para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color marrón.
 RMN¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 9,21 (d, 1H); 8,52 (d, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,33 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,07 (s,
 1H); 7,77 (d, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,25 (m, 1H); 4,77 (s, 2H); 3,89 (s, 3H). LRMS
 (APCI) calculado para C₂₄H₁₉N₅O₃S [M+H]⁺, 458,1; encontrado 458,1

EJEMPLO 6



6-1

5 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-yl]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)metanosulfonamida (Compuesto 6-1).

Se añadió N-Metil-2-pirrolidinona (13,3 ml) a la N-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-fenilmetanosulfonamida (627 mg, 1,33 mmol) y dicloruro de 2-aminometiltiazol (1004 mg, 6,66 mmol) en un vial. Se añadió trietilamina (1,86 ml, 13.3 mmol) y se selló el vial, se calentó la solución resultante a 180 °C con agitación. Después de 1,5 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en DMSO y agua. La solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,05 %, para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 9,22 (d, 1H); 8,54 (d, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,16 (m, 3H); 7,81 (d, 1H); 7,78 (dd, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 4,67 (s, 2H); 4,43 (d, 2H); 3,88 (s, 3H). LRMS (APCI) calculado para C₂₄H₁₉N₅O₃S [M+H]⁺, 478.1; encontrado 478,0

Síntesis de los compuestos en la Tabla 2 (Procedimiento general):

Los compuestos de la Tabla 2 de forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación de los Compuestos 5-6 y 6-1 de la siguiente forma: Tanto el Compuesto 5-4 (1,0 equivalentes) como el Compuesto 7-1 (1,0 equivalentes) y bien una amina (1,0 a 5,0 equivalentes) o una sal de amina (1,0 a 5,0 equivalentes) se combinaron en un vial con suficiente N-metil-2-pirrolidinona para generar una solución 0,1 M tanto del Compuesto 5-4 como del Compuesto 7-1. A continuación se añadió trietilamina (relación molar 1:1 a la sal de amina) a las reacciones utilizando sales de aminas compuestas de una relación 1:1 de amina a ácido. A continuación se añadió trietilamina (relación molar 2:1 a la sal de amina) a las reacciones utilizando sales de aminas compuestas de una relación 1:2 de amina a ácido. No se añadió trietilamina cuando se emplearon aminas en forma de base libre. A continuación se selló el vial y la solución o suspensión resultante se calentó y agitó a 180 °C con calentamiento convencional. Después de considerar que la reacción estaba completa mediante el análisis por LCMS, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en DMSO y agua. La solución resultante se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,05 %, dando como resultado los compuestos del título.

Tabla 2:

Comp. nº	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ calcul	[M+H] ⁺ obser
6-2		N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	487,2	487,1
6-3		N-[(5-metil-isoxazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	476,2	476,1
6-4		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1H-1,2,4-triazol-5-ilmetil)metanosulfonamida	462,1	462,1
6-5		N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	511,2	511,1

	<p>N-(1 H-imidazol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-ta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida</p>	<p>461,1</p>	<p>461,1</p>
	<p>N-(1H-indol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida</p>	<p>510,2</p>	<p>510,1</p>
	<p>1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]-piridin-7-il]-N-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-metanosulfonamida</p>	<p>478,1</p>	<p>478,1</p>
	<p>1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]-piridin-7-il]-N-[(3-metilpiridin-4-il)-metil]metanosulfonamida</p>	<p>486,2</p>	<p>486,1</p>

6-10		477,1	477,1
6-11		511,2	511,1
6-12		489,2	489,1
6-13		476,1	476,1

6-14		489,2	489,1
6-15		525,2	525,1
6-16		512,2	512,1
6-17		517,1	517,1

6-18		531,1	531,1	N-[(3-metil-imidazo[2,1-b][1,3]-tiazol-6-il)metil]-1-[3-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]iridina-7-il]-metanosulfonamida
6-19		538,2	538,1	1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]iridina-7-il]-N-[(3-fenilisoazol-5-il)metil]metanosulfonamida
6-20		554,1	554,1	1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]iridina-7-il]-N-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-metanosulfonamida
6-21		492,1	492,1	1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]iridina-7-il]-N-[(2-fenilisoazol-5-il)metil]-metanosulfonamida

6-22		492,1	492,1
6-23		476,2	476,1
6-24		539,2	539,2

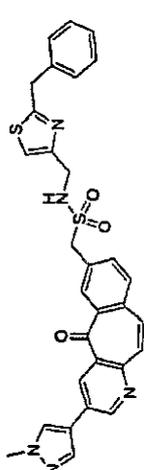
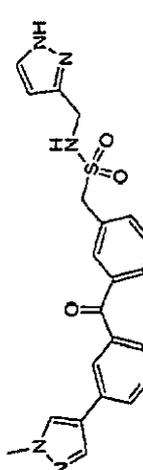
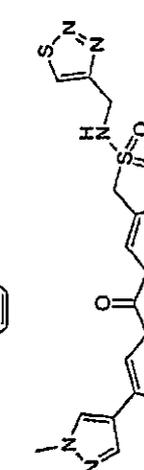
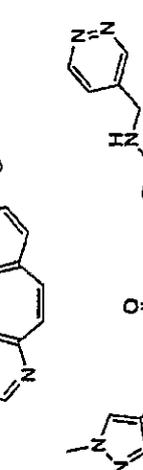
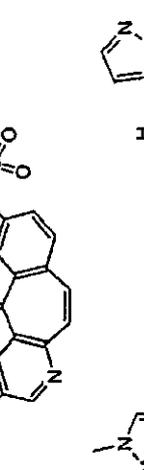
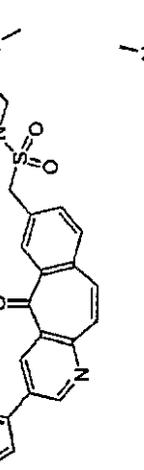
1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]jiridina-7-il]-N-[(4-fenilsoxazol-5-il)metil]-metanosulfonamida

1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]jiridina-7-il]-N-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-metanosulfonamida

1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]-piridin-7-il]-N-[(3-piridin-2-ilisoxazol-5-il)-metil]-metanosulfonamida

6-25		537,2	537,1	N-[4-(1 H-imidazol-4-il)benzil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-ta[1,2-b]iridina-7-il]metanosulfonamida
6-26		475,2	475,1	N-[(1 -metil-1 H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1 -metil-1 H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b] iridina-7-il]-metanosulfonamida
6-27		478,1	478,0	N-(isotiazol-4-ilmetil)-1-[3-(1 -metil-1 H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2 -b]iridina-7-il]-metanosulfonamida
6-28		540,1	540,1	1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b] iridina-7-il]-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-metanosulfonamida; aislada como sal de HCl

6-29		540,1	540,1	1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]iridina-7-il]-N-[[5-(trifluorometil)-piridin-2-il]metil]-metanosulfonamida; aislada como sal de HCl
6-30		540,1	540,1	1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]iridina-7-il]-N-[[6-(trifluorometil)-piridin-2-il]metil]-metanosulfonamida; aislada como sal de HCl
6-31		508,2	508,1	1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(2H-1,2,4-triazol-5-ilmetil)metanosulfonamida
6-32		438,1	438,1	N-2-~{([3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]-metil)sulfoni)-glicinamida
6-33		560,1	560,1	1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]iridina-7-il]-N-[[2-(2-itenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-metanosulfonamida

6-34		N-[(2-bencil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b] iridina-7-il]-metanosulfonamida	568,2	568,1
6-35		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b] iridina-7-il]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)metanosulfonamida	461,1	461,1
6-36		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b] iridina-7-il]-N-(1,2,3-tiadiazol-4-ilmetil)metanosulfonamida	479,1	479,1
6-37		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b] piridin-7-il]-N-(piridazin-4-ilmetil)metanosulfonamida	473,1	473,1
6-38		N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b] iridina-7-il]-metanosulfonamida	475,2	475,1
6-39		N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	475,2	475,1

6-40		540,2	540,2
6-41		475,2	475,1
6-42		501,2	501,1
6-43		462,1	462,1

1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-ciclohepta[b]-piridin-3-ilmetil)-metanosulfonamida

N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida

N-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-ta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida

1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]-piridin-7-il]-N-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-metanosulfonamida

6-44		539,2	539,1
6-45		537,2	537,1
6-46		512,2	512,1

6-47		489,2	489,1
6-48		461,1	461,1
6-49		462,1	462,1
6-50		477,1	477,1

6-51		473,1	473,1
6-52		473,1	473,1
6-53		501,2	501,1
6-54		478,1	478,0

6-55		508,1	508,1
6-56		478,1	478,0
6-57		473,1	473,0
6-58		511,2	511,0

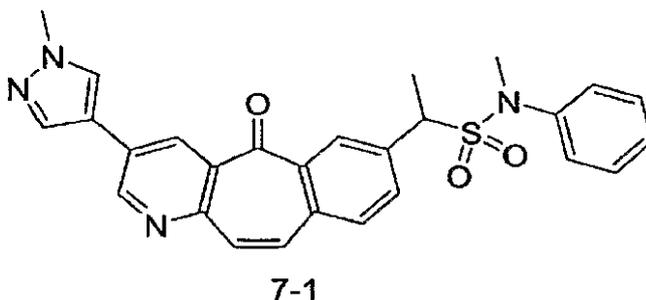
6-59		462,1	462,0
6-60		473,1	473,0
6-61		554,1	554,0
6-62		486,2	486,1

6-63		527,2	527,0
6-64		486,2	486,0
6-65		473,1	473,1
6-66		490,1	490,1
6-67		490,1	490,1

	<p>N-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-ta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida</p>	<p>490,1</p>	<p>490,1</p>
	<p>N-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida</p>	<p>550,1</p>	<p>550,0</p>
	<p>N-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida</p>	<p>506,1</p>	<p>506,1</p>
	<p>N-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida</p>	<p>506,1</p>	<p>506,1</p>
	<p>N-etil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)-metanosulfonamida</p>	<p>500,2</p>	<p>500,1</p>
	<p>1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-4-ilmetanosulfonamida; aislada como sal de TFA</p>	<p>458,1</p>	<p>458,1</p>

6-73		516,2	516,1
6-74		458,1	458,1
6-75		498,2	498,1
6-76		486,2	486,0

EJEMPLO 7



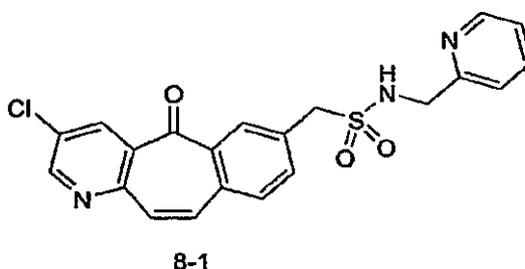
5 M-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-M-feniletanosulfonamida (Compuesto 7-1).

10 Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1063 ml, 1,063 mmol, 1 M en THF) a una solución de N-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-fenilmetanosulfonamida (250 mg, 0,531 mmol) en THF (5,3 ml) a -78 °C. Tras agitar durante 30 minutos a -78 °C, la solución se calentó a temperatura ambiente y a continuación se enfrió a -78 °C antes de añadir una solución de yoduro de metilo (100 ml, 1,594 mmol) en THF (3,75 ml) gota a gota. Tras 2 horas, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se acidificó con una solución acuosa de cloruro de amonio (saturado) y agua (75 ml), a continuación se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

15 LRMS (APCI) calculado para C₂₇H₂₄N₄O₃S [M+H]⁺, 485.2; encontrado 485,1

EJEMPLO 8

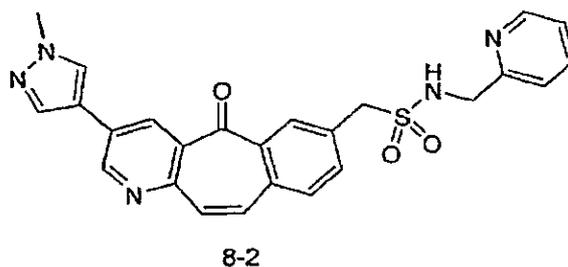
20 1-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida (Compuesto 8-2).



25 Etapa 1: 1-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida (Compuesto 8-1).

30 Se añadió 2-aminometilpiridina (55,9 ml, 546 mmol) a una solución de 1-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-N-metil-N-fenilmetanosulfonamida (51,6 g, 121 mmol) en N-metil-2-pirolidiona (1214 ml) a temperatura ambiente. La solución se calentó a continuación a 130-135 °C durante 2 h en un baño de aceite precalentado. A continuación la solución se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (saturado, 3,0 l) y 500 ml agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc/Hexanos) para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 8,99 (d, 1H); 8,47 (d, 1H); 8,46 (m, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,81 (m, 3H); 7,76 (m, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,25 (m, 1H); 4,63 (s, 2H); 4,22 (d, 2H). LRMS (APCI) calculado para C₂₁H₁₇ClN₃O₃S [M+H]⁺, 426.1; encontrado 426,0

35

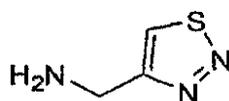


Etapa

2:

1-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-M-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida (Compuesto 8-2).

- 5 1-(3-Cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida (31,0 g, 72,8 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H pirazol (22,72 g, 109 mmol), fluoruro de potasio (13,96 g, 240 mmol), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (2,112 g, 7,28 mmol), y Pd₂(dba)₃ (3,33 g, 3,64 mmol) se colocaron en un matraz con una atmósfera de argón. Se añadió DMF (364 ml) y se burbujeó argón a través de la solución durante algunos minutos. A continuación se calentó la solución a 130 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, 2000 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (10 x 500 ml). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas (Na₂SO₄ anhidro), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa en fase inversa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua+ TFA al 0,05 % para dar como resultado el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. RMN¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 9,21 (d, 1H); 8,53 (d, 1H); 8,47 (m, 1H); 8,46 (m, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,78 (m, 4H); 7,39 (m, 2H); 7,32 (d, 1H); 7,24 (m, 1H); 4,63 (s, 2H); 4,22 (d, 1H); 3,88 (s, 3H). LRMS (APCI) calculado para C₂₅H₂₁N₅O₃S [M+H]⁺, 472,1; encontrado 472,1

EJEMPLO 9

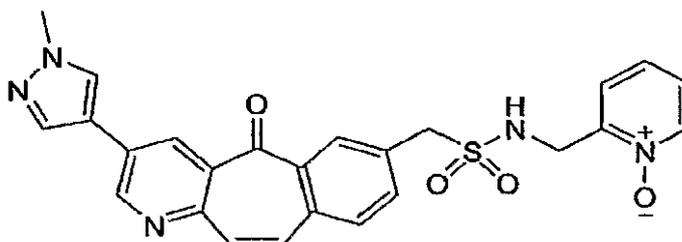
9-1

- 20 Etapa 1: 1-(2,4-dimetoxifenil)-N-(1,2,3-tiadiazol-4-ilmetil)metanamina.

A una solución de 1,2,3-tiadiazol-4-carboxaldehído (750 mg, 6,57 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (1086 ml, 7,23 mmol) en 1,2-dicloroetano (13,1 ml) a 0 °C se añadieron tamicos moleculares (en polvo, 4A) (2,50 g, 6,57 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (1950 mg, 9,20 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante toda la noche. Después, la suspensión resultante se vertió en diclorometano (75 ml) y solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (saturado, 75 ml). Las capas se mezclaron y a continuación se filtraron a través de celite. A continuación se extrajeron las capas acuosas con diclorometano (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc/Hexanos + trietilamina al 1 %) para dar como resultado el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido. LRMS (APCI) calculado para C₁₂H₁₆N₃O₂S [M+H]⁺, 266,1; encontrado 266,1

Etapa 2: 1-(1,2,3-Tiadiazol-4-il)metanamina (Compuesto 9-1).

- 35 Se añadió ácido trifluoroacético (2,91 ml) a una solución de 1-(2,4-dimetoxifenil)-N-(1,2,3-tiadiazol-4-ilmetil)metanamina (0,483 g, 1,820 mmol) en diclorometano (4,37 ml) a 0 °C. Después de 1h, se calentó la reacción a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 3 h más. A continuación, se calentó la reacción a 60-70 °C en un tubo sellado durante 96 h. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se capturó en diclorometano (20 ml) y se pasó a través de una serie de siete columnas StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP SPE (0,9 mmol de HCO₃/tubo), enjuagando con metanol. Los filtrados se combinaron y concentraron a presión reducida para dar como resultado el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 9,21 (d, 1H); 8,53 (d, 1H); 8,47 (m, 1H); 8,46 (m, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,78 (m, 4H); 7,39 (m, 2H); 7,32 (d, 1H); 7,24 (m, 1H); 4,63 (s, 2H); 4,22 (d, 1H); 3,88 (s, 3H). LRMS (APCI) calculado para C₃H₆N₃S [M+H]⁺, 116,0; encontrado 116,1

EJEMPLO 10

50

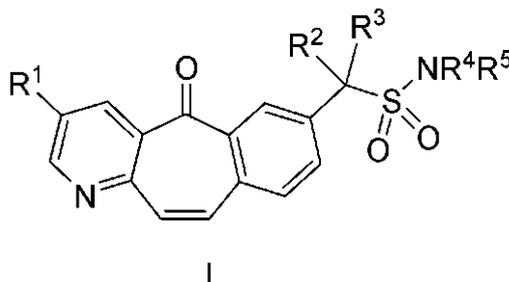
1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(1-oxidopiridin-2-il)metil]metanosulfonamida (Compuesto 10-1)

5 Se añadió ácido 3-cloroperóxibenzoico (26,1 mg, 0,106 mmol) a una solución de 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida (50 mg, 0,106 mmol) en diclorometano (1,06 ml) a 0 C. Después de 15 min., se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 6 h. Después, se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (saturado, 2 x 75 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa en fase inversa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,05 %, para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 9,21 (d, 1H); 8,53 (d, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,17 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,80 (m, 3H); 7,46 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,34 (m, 3H); 4,71 (s, 2H); 4,27 (d, 2H); 3,88 (s, 3H). LRMS (APCI) calculado para C₂₅H₂₁N₅O₄S [M+H]⁺, 488,1; encontrado 488,1

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

5 o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, donde

a es independientemente 0 o 1;

b es independientemente 0 o 1;

m es independientemente 0, 1, o 2;

10 R¹ se selecciona entre arilo, heterociclilo y NR⁸R⁹; sustituyéndose opcionalmente dicho grupo arilo y heterociclilo con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R⁶;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, halo y alquilo C₁-C₁₀;

15 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo (C₂-C₁₀), alquinilo (C₂-C₁₀), arilo, heterociclilo, OH, -O-alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo (C₁-C₃), cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R⁶;

R⁶ es independientemente: (C=O)_aO_b alquilo C₁-C₁₀, arilo (C=O)_aO_b, alquenilo (C₂-C₁₀), alquinilo C₂-C₁₀, heterociclilo (C=O)_aO_b, CO₂H, halo, CN, OH, perfluoroalquilo O_bC₁-C₆, O_a(C=O)_bNR⁸R⁹, S(O)_mR^a, S(O)₂NR⁸R⁹, OS(=O)R^a, oxo, CHO, (N=O)R⁸R⁹ o (C=O)_aO_b cicloalquilo C₃-C₈,

20 dichos alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y cicloalquilo sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R⁷;

R⁷ se selecciona independientemente entre: (C=O)_aO_b alquilo C₁-C₁₀, O_b perfluoroalquilo (C₁-C₃), oxo, OH, halo, CN, alquenilo (C₂-C₁₀), alquinilo (C₂-C₁₀), (C=O)_aO_b cicloalquilo (C₃-C₆), (C=O)_aO_b alquilen (C₀-C₆)-arilo, (C=O)_aO_b alquilen (C₀-C₆)-heterociclilo, (C=O)_aO_b alquilen (C₀-C₆)-N(R^b)₂, C(O)R^a, alquilen (C₀-C₆)-CO₂R^a, C(O)H, alquilen (C₀-C₆)-CO₂H, C(O)N(R^b)₂, S(O)_mR^a y S(O)₂NR⁸R⁹;

25 dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^b; OH, alcoxi (C₁-C₆), halógeno, CO₂H, CN, O(C=O) alquilo C₁-C₆, oxo y N(R^b)₂;

30 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre: H, (C=O)O_b alquilo C₁-C₁₀, (C=O)O_b cicloalquilo C₃-C₈, arilo (C=O)O_b, heterociclilo (C=O)O_b, alquilo C₁-C₁₀, arilo, alquenilo (C₂-C₁₀), alquinilo C₂-C₁₀, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, SO₂R^a y (C=O)NR^b₂, o

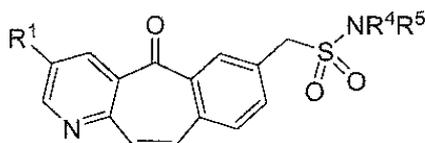
R⁸ y R⁹ se pueden tomar junto al nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;

35 R^a se selecciona independientemente entre: alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, alquilen (C₁-C₆) arilo, heterociclilo y alquilen (C₁-C₆) heterociclilo,

R^b se selecciona independientemente entre: H, alquilo (C₁-C₆), arilo, alquilen (C₁-C₆) arilo, heterociclilo, alquilen (C₁-C₆)-heterociclilo, cicloalquilo (C₃-C₆), (C=O)O alquil C₁-C₆, (C=O) alquil C₁-C₆ o S(O)₂R^a.

40 arilo es un anillo de carbono monocíclico o bicíclico de hasta 7 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático; y heterociclilo es un heterociclo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros que contiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de la Fórmula II,



II

45

o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, donde

a es independientemente 0 o 1;

b es independientemente 0 o 1;

m es independientemente 0, 1, o 2;

R¹ se selecciona entre arilo, heterociclilo y NR⁸R⁹; dicho grupo arilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose independientemente cada sustituyente entre R⁶;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C_{2-C₁₀}, alquinilo C_{2-C₁₀}, arilo, heterociclilo, OH, -O-alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo (C₁₋₃), cada alquilo, alqueno, alquinilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos

con uno a tres sustituyentes, seleccionándose independientemente cada sustituyente entre R⁶;

R⁶ es independientemente: alquilo (C=O)_aO_bC_{1-C₁₀}, arilo (C=O)_aO_b, alqueno C_{2-C₁₀}, alquinilo C_{2-C₁₀}, heterociclilo (C=O)_aO_b, CO₂H, halo, CN, OH, O_bperfluoroalquilo C_{1-C₆}, O_a(C=O)_bNR⁸R⁹, S(O)_mR^a, S(O)₂NR⁸R⁹, OS(=O)R^a, oxo, CHO, (N=O)R⁸R⁹, o (C=O)_aO_bcicloalquilo C_{3-C₈},

dichos alquilo, arilo, alqueno, alquinilo, heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R⁷;

R⁷ se selecciona independientemente entre: (C=O)_aO_balquilo (C_{1-C₁₀}), O_bperfluoroalquilo (C_{1-C₃}), oxo, OH, halo, CN, alqueno (C_{2-C₁₀}), alquinilo (C_{2-C₁₀}), (C=O)_aO_bcicloalquilo (C_{3-C₆}), (C=O)_aO_balquilen (C_{0-C₆})-arilo, (C=O)_aO_balquilen (C_{0-C₆})-heterociclilo, (C=O)_aO_balquilen (C_{0-C₆})-N(R^b)₂, C(O)R^a, alquilen (C_{0-C₆})-CO₂R^a, C(O)H, alquilen (C_{0-C₆})-CO₂H, C(O)N(R^b)₂, S(O)_mR^a y S(O)₂NR⁸R⁹;

dichos alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^b, OH, alcoxi (C_{1-C₆}), halógeno, CO₂H, CN, O(C=O) alquilo C_{1-C₆}, oxo y N(R^b)₂;

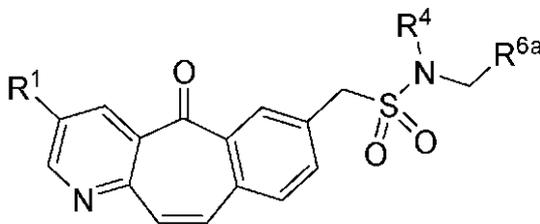
R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre: H, (C=O)O_balquilo C_{1-C₁₀}, (C=O)O_bcicloalquilo C_{3-C₈}, (C=O)O_barilo, heterociclilo (C=O)O_b, alquilo C_{1-C₁₀}, arilo, alqueno (C_{2-C₁₀}), alquinilo C_{2-C₁₀}, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-C₈}, SO₂R^a y (C=O)NR^b₂, o

R⁸ y R⁹ se pueden tomar junto al nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;

R^a se selecciona independientemente entre: alquilo (C_{1-C₆}), alqueno (C_{2-C₆}), cicloalquilo (C_{3-C₆}), arilo, alquilen (C_{1-C₆}) arilo, heterociclilo y alquilen (C_{1-C₆}) heterociclilo, y

R^b se selecciona independientemente entre: H, alquilo (C_{1-C₆}), arilo, alquilen (C_{1-C₆}) arilo, heterociclilo, alquilen (C_{1-C₆})-heterociclilo, cicloalquilo (C_{3-C₆}), (C=O)O alquil C_{1-C₆}, (C=O) alquil C_{1-C₆} o S(O)₂R^a.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 de la Fórmula III:



III

o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, donde

a es independientemente 0 o 1;

b es independientemente 0 o 1;

m es independientemente 0, 1, o 2;

R¹ se selecciona entre arilo, heterociclilo y NR⁸R⁹; sustituyéndose opcionalmente dichos grupos arilo y heterociclilo con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R⁶;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C_{2-C₁₀}, alquinilo C_{2-C₁₀}, arilo, heterociclilo, OH, -O-alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo (C₁₋₃), cada alquilo, alqueno, alquinilo, heterociclilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R⁶;

R⁶ es independientemente: (C=O)_aO_b alquilo C_{1-C₁₀}, arilo (C=O)_aO_b, alqueno (C_{2-C₁₀}), alquinilo C_{2-C₁₀}, heterociclilo (C=O)_aO_b, CO₂H, halo, CN, OH, perfluoroalquilo O_bC_{1-C₆}, O_a(C=O)_bNR⁸R⁹, S(O)_mR^a, S(O)₂NR⁸R⁹, OS(=O)R^a, oxo, CHO, (N=O)R⁸R⁹ o (C=O)_aO_b cicloalquilo C_{3-C₈},

dichos alquilo, arilo, alqueno, alquinilo, heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R⁷;

R^{6a} se selecciona entre: alquilo C_{1-C₁₀}, arilo, alqueno C_{2-C₁₀}, alquinilo C_{2-C₁₀}, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-C₈}, perfluoroalquilo C_{1-C₆}, (C=O)_bNR⁸R⁹, S(O)_mR^a o S(O)₂NR⁸R⁹,

dichos alquilo, arilo, alqueno, alquinilo, heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R⁷;

R⁷ se selecciona independientemente entre: (C=O)_aO_b alquilo C_{1-C₁₀}, O_b perfluoroalquilo (C_{1-C₃}), oxo, OH, halo, CN, alqueno (C_{2-C₁₀}), alquinilo (C_{2-C₁₀}), (C=O)_aO_b cicloalquilo (C_{3-C₆}), (C=O)_aO_b alquilen (C_{0-C₆})-arilo, (C=O)_aO_b alquilen (C_{0-C₆})-heterociclilo, (C=O)_aO_b alquilen (C_{0-C₆})-N(R^b)₂, C(O)R^a, alquilen (C_{0-C₆})-CO₂R^a, C(O)H, alquilen (C_{0-C₆})-CO₂H, C(O)N(R^b)₂, S(O)_mR^a y S(O)₂NR⁸R⁹;

- dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^b ; OH, alcoxi (C_1-C_6), halógeno, CO_2H , CN, $O(C=O)$ alquilo C_1-C_6 , oxo y $N(R^b)_2$; R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre: H, $(C=O)O_b$ alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)O_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , arilo $(C=O)O_b$, heterociclilo $(C=O)O_b$, alquilo C_1-C_{10} , arilo, alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , SO_2R^a y $(C=O)NR^b_2$, o
- 5 R^8 y R^9 se pueden tomar junto al nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;
- 10 R^a se selecciona independientemente entre: alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, alqueno (C_1-C_6) arilo, heterociclilo y alqueno (C_1-C_6) heterociclilo, y
- R^b se selecciona independientemente entre: H, alquilo (C_1-C_6), arilo, alqueno (C_1-C_6) arilo, heterociclilo, alqueno- (C_1-C_6) -heterociclilo, cicloalquilo (C_3-C_6), $(C=O)O$ alquilo C_1-C_6 , $(C=O)$ alquilo C_1-C_6 o $S(O)_2R^a$.
- 15 4. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, donde R^4 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , cada alquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ; y R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo y perfluoroalquilo (C_1-C_3), cada alquilo, heterociclilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 .
- 20 5. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2 donde:
- R^1 es 1-metilpirazol-4-ilo;
- 25 R^4 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , cada alquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ;
- R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo, perfluoroalquilo (C_1-C_3), cada alquilo, heterociclilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre R^6 ; R^6 es independientemente:
- 30 1) $(C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , 2) arilo $(C=O)_aO_b$, 3) alqueno (C_2-C_{10}), 4) alquino C_2-C_{10} , 5) heterociclilo $(C=O)_aO_b$, 6) CO_2H , 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , 11) $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, 12) $S(O)_mR^a$, 13) $S(O)_2NR^8R^9$, 14) $OS(=O)R^a$, 15) oxo, 16) CHO, 17) $(N=O)R^8R^9$, 18) $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , o 19) $ObSiR^a_3$, dichos alquilo, arilo, alqueno, alquino, heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^7 .
- 35 6. Un compuesto seleccionado entre:
- N,N-Dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosul- fonamida;
- 40 1-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-fenilmetanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfona-
- 45 mida;
- N-bencil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-
- 50 il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1-feniletil)metanosulfonamida;
- N-(4-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-(3-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamid
- 55 a;
- N-(2-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamid
- 50 a;
- N-(3-metoxibencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamid
- a;
- N-(4-metoxibencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamid
- 55 a;
- N-(4-fluorobencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamid
- a;
- N-(3,4-difluorobencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-
- 60 il]metanosulfonamida;
- N-(2,4-difluorobencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-
- il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(2-feniletil)metanosulfonamida;
- N-(ciclohexilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridin-7-
- 65 il]metanosulfonamida;
- N-isobutil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfona-
- mida;
- N-(3-metilbutil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;

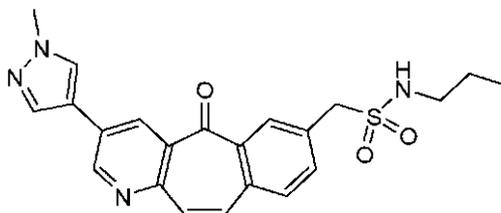
- N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-(3-furilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-propilmetanosulfonamida;
- 5 N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-3-ilmetil)metano-sulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-metilpiridin-2-il)metil]metanosulfonamida;
- 10 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 15 1,1-Difluoro-N,N-dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-Fluoro-N,N-dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-fenilmetanosulfonamida;
- 20 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-piridin-3-ilmetanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 25 N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1H-1,2,4-triazol-5-ilmetil)metanosulfonamida;
- N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 30 N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-(1H-indol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 35 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,3-tiazol-5-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-metilpiridin-4-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(3-tienilmetil)metanosulfonamida;
- 40 N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 45 N-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 50 N-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(3-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 55 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-fenilisoxazol-5-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]metanosulfonamida;
- 60 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]metanosulfonamida;
- 65 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-piridin-2-ilisoxazol-

- 5-il)metil]metanosulfonamida;
 N-[4-(1H-imidazol-4-il)bencil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-(isotiazol-4-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[[6-(trifluorometil)-piridin-2-il]metil]-metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)metanosulfonamida;
 N~2~(([[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metil]sulfonyl)glici)namida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[[2-(2-tienil)-1,3-tiazol-4-il]metil]metanosulfonamida;
 N-[(2-bencil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,2,3-tiadiazol-4-ilmetil)metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridazin-4-ilmetil)metanosulfonamida;
 N-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-ilmetil)metanosulfonamida;
 N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[[5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,3-oxazol-2-ilmetil)metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]metanosulfonamida;
 N-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1H-pirazol-5-ilmetil)metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil)metanosulfonamida;
 N-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(pirimidin-4-ilmetil)metanosulfonamida;
 N-[(4,6-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-(isotiazol-4-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,3-tiazol-4-ilmetil)metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(pirazin-2-ilmetil)metanosulfonamida;

- N-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,3-oxazol-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 5 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(pirimidin-5-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]metanosulfonamida;
- 10 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(6-metilpiridin-2-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(5, 6,7, 8-tetrahidro-1, 8-naftiridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1-piridin-2-iletal)metanosulfonamida;
- 15 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridazin-3-ilmetil)metanosulfonamida;
- N-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 20 N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 25 N-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 30 N-etil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-piridin-4-ilmetanosulfonamida;
- N-(2-hidroxietil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 35 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-piridin-2-ilmetanosulfonamida;
- N-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- N-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-feniletanosulfonamida;
- 40 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1-oxidopiridin-2-il)metil]metanosulfonamida;
- 45

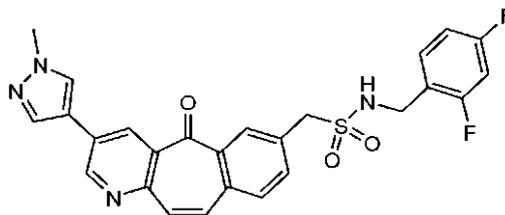
o una sal o un estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto que es:



- 50 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida; o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

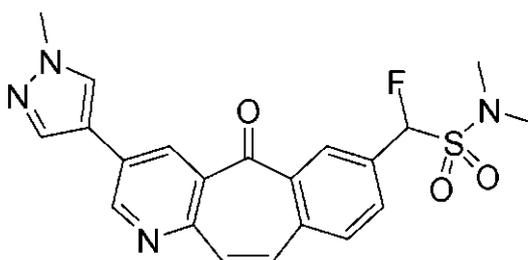
8. Un compuesto que es:



N-(2,4-fluorobencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida; o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

5

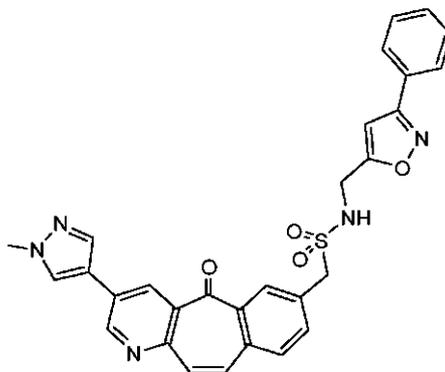
9. Un compuesto que es:



1-Fluoro-N,N-dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida , o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

10

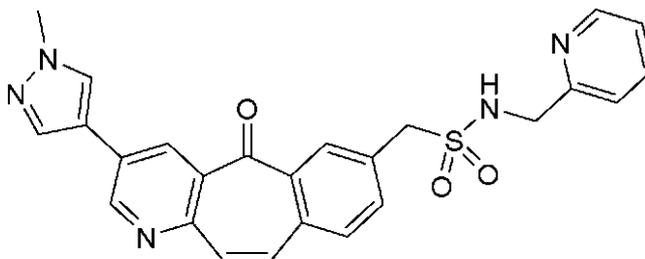
10. Un compuesto que es:



1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]iridina-7-il]-N-[(3-fenilisoxazol-5-il)metil]metanosulfonamida, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

15

11. Un compuesto que es:



20

1-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables,

25

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables para su uso en un tratamiento.
- 5 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.
15. Un compuesto para el uso de la Reivindicación 14 donde el cáncer se selecciona entre cánceres del cerebro, tracto genitourinario, sistema linfático, estómago, laringe y pulmón.
- 10 16. Un compuesto para el uso de la Reivindicación 14 donde el cáncer se selecciona entre linfoma histiocítico, adenocarcinoma de pulmón, cánceres de pulmón microcíticos, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer de colon, mieloma múltiple, glioblastomas y carcinoma de mama.
- 15 17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables para su uso en la prevención o la modulación de la metástasis del cáncer.
- 20 18. Un compuesto para el uso de la Reivindicación 17 donde el cáncer se selecciona entre cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular pediátrico, carcinomas de células escamosas metastásicos de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de cuello de útero, cáncer de pulmón, cáncer nasofaríngeo, cáncer de páncreas, glioblastoma y sarcomas.
- 25 19. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para su uso en un tratamiento médico de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18.
20. Una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables y un agente anticanceroso.