

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 101**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 495/14 (2006.01)

C07D 491/147 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2009 E 09765193 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2367821**

54 Título: **Inhibidores de proteína quinasa de benzonaftiridinona tricíclica modificada con anillo C y su uso**

30 Prioridad:

17.12.2008 US 201961 P

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

04.11.2015

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**XIAO, YUFANG;
HUCK, BAYARD R.;
SUTTON, AMANDA E.;
RICHARDSON, THOMAS E. y
KARRA, SRINIVASA R.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 550 101 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 proteína quinasa de benzonaftiridinona tricíclica modificada con anillo C y su uso

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a inhibidores de proteína quinasa, composiciones farmacéuticas que comprenden tales inhibidores, y sus métodos de uso.

Antecedentes de la invención

10 Las proteína quinasas representan una gran familia de proteínas, que juegan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, manteniendo de este modo control sobre la función celular. Una lista parcial de tales quinasas incluye Akt, Axl, Aurora A, Aurora B, Lck, Fyn, Lyn, Yes, dyrk2, epha2, fgfr3, vegfr3, igflr, IKK2, JNK3, Vegfr2, MEK1, MET, Ron, Rsk1, CHK1, P70s6K, Plkl, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, P13K, NPM-Aik, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt3, Fltl, PDK1 y Erk.

15 Las respuestas celulares anormales desencadenadas por sucesos mediados por proteína quinasa producen varias enfermedades. Estas incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas. Por consiguiente, ha habido un esfuerzo substancial en química medicinal para encontrar inhibidores de proteína quinasas que sean efectivos como agentes terapéuticos.

20 Se han publicado recientemente inhibidores de molécula pequeña de proteína quinasa como las Aurora quinasas, pero su efecto en la citoquinesis tiene que investigarse aún con detalle. La familia Aurora de serina/treonina quinasas conservadas efectúa funciones esenciales durante la división celular. Los tres parálogos de mamífero, Aurora A, B y C, son muy similares en secuencia, pero difieren significativamente en su localización, función, sustratos y parejas reguladoras. Un inhibidor de pequeña molécula muy selectivo y potente de las Aurora quinasas, VX-680, bloquea la progresión del ciclo celular e induce la apoptosis en una diversa gama de tipos de tumor humano (Harrington EA, et al., Natl. J. Med., (2004) 10: 262-267). Otro nuevo inhibidor del ciclo celular, JNJ-7706621, mostró potente inhibición de varias quinasas dependientes de ciclina (CDKs) y Aurora quinasas, y bloqueó selectivamente la proliferación de células tumorales de varios orígenes (Emmanuel S., et al., Cancer Res., 2005, 65:9038-9406). Los efectos celulares adicionales debidos a la inhibición de Aurora quinasas incluían la endoreplicación e inhibición de la fosforilación de histona H3.

30 Los inhibidores de Aurora quinasa han sido identificados también por Hauf et al. (J. Cell. Biol., 2003, 161:281-294), que describió la indolinona (Hesperadina) como inhibidor de Aurora B que provoca que las células entren en la anafase con cromosomas monoorientados; y Ditchfield et al. (J. Cell. Biol., 2003, 161:267-280) quien describió ZM447439 ((4-(4-N-benzoilamino)anilino)-6-metoxi-7-(3-(1-morfolino)propoxi)quinazolina), un inhibidor de Aurora quinasa que interfiere con la alineación de los cromosomas, segregación, y citoquinesis.

35 Aprea AB describió derivados de 9H-carbazol que inhiben el crecimiento celular del tumor interrumpiendo la interacción entre el gen supresor de tumor p53 natural y HDM2, una proteína de oncogén, restaurando por ello la capacidad de p53 para inducir la apoptosis vía la transducción de la señal de proteína quinasa (WO 2004/035580 A1).

40 Takeda Pharmaceuticals Co., Ltd., describió derivados de pirido-indol que son inhibidores de tirosina quinasas y quinasas dependientes de ciclina, y de este modo son útiles como agentes antitumor, antibacterianos y antivirales (WO 2008/016184).

Los compuestos de naftiridinona tricíclica con actividad antiinflamatoria, antialérgica y antiviral se describen en el documento EP 0 459 505 A1.

45 Sin embargo, existe la necesidad de un inhibidor de proteína quinasa que sea capaz de inhibir, modular y/o regular la transducción de señal por proteína quinasas aberrantes, tratando por ello efectivamente enfermedades proliferativas tales como cánceres y enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, inflamatorias y relacionadas con el aparato endocrino. También es deseable que este inhibidor de proteína quinasa sea útil en terapias de combinación para tratamiento de enfermedades y como herramienta de diagnóstico.

Estos compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticas que los comprenden se presentan individualmente o en forma de kit. También están incluidos en esta invención procedimientos para preparar los compuestos que modulan activamente o inhiben la actividad no regulada de la proteína quinasa.

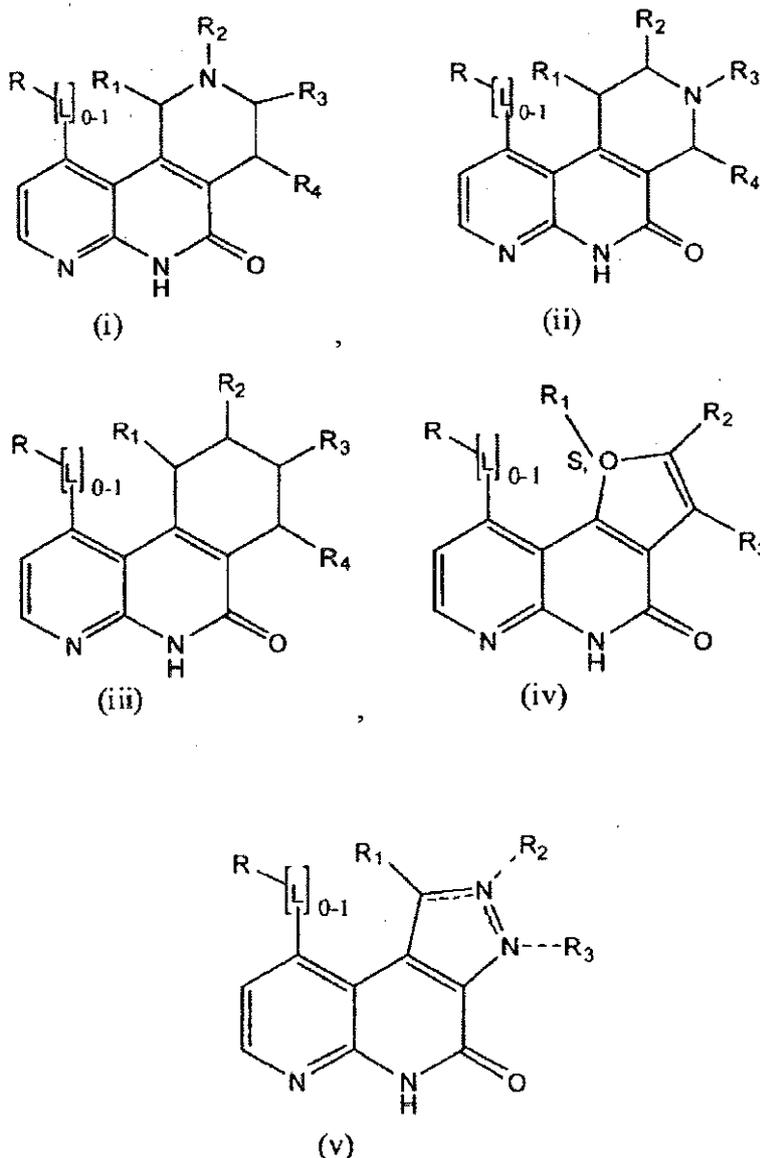
50 Los objetivos, características y ventajas adicionales de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones.

Sumario de la invención

Los compuestos de la invención son inhibidores competitivos selectivos y muy potentes de adenosina trifosfato

5 (ATP) de Aurora quinasas, A, B y C, y LimK, Fyn, Lyn, Yes, Lck, Src, KDR, Met, Ron, Axl, Flt-3 y FGFR3 proteína quinasas. La presente invención también proporciona, derivados, solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones. Las enfermedades tratadas por el uso de estos nuevos compuestos incluyen cánceres primarios, secundarios y metastáticos tales como melanoma, linfoma, leucemia, cáncer de colon, colorectal, de pecho, de pulmón, de riñón, pancreático, renal, del CNS, de estómago, de ovario, de próstata y cánceres cervicales. Además, alergias, asma, enfermedades neurodegenerativas, endocrinas, inmunológicas, cardiovasculares, metabólicas y proliferativas todas se pueden tratar por el uso de los compuestos de la invención.

En un aspecto la invención proporciona compuestos según la Fórmula (i) a (v):



10

en las que:

L es NR', O, CR'R', S, o está ausente

15 R es halo, CN; NO₂; alquilo de C₁-C₆, CF₃; arilo, heteroarilo, aralquilo, alcarilo, heteroalquilo, o carbociclo; C(=O)OR'; alquil-C(=O)-; -C(=O)arilo; aril-NH-C(=O)-aril-; aril-C(=O)-NH-aril-; aril-NH-C(=O)-heteroarilo; heteroaril-NH-C(=O)-heteroarilo; heteroaril-NH-C(=O)-arilo; C(=O)NH-arilo; aril-C(=O)-; OR', R'-SO₂-, SO₂-R'; SR'; R'-NH-C(=O)-; alquil-O-C(=O)-; R'-alquil-; R'-C(=O); NR'R'; cualquiera de los cuales puede estar sustituido; o está ausente.

R' es H; alquilo; haloalquilo; alquilhalo; carbociclo; arilo; heteroarilo, tritilo, heteroalquilo, o éster de ácido carboxílico,

cualquiera de los cuales puede estar substituido adicionalmente;

R₁-R₄ es H, halo, C-R', NR'R', o OR';

----- denota la presencia o ausencia de un doble enlace;

arilo, heteroarilo o carbociclo opcionalmente pueden estar substituidos o sin substituir,

5 y pueden ser una estructura anular mono-, bi- o tri-cíclica en cualquier combinación de arilo, heteroarilo, y/o anillos carbocíclicos; y

un solvato, sal, tautómero y sus estereoisómeros farmacéuticamente aceptables incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

10 En otra realización preferida, el compuesto según la Fórmula (i) a (v) se incorpora en una formulación farmacéutica junto con uno o más diluyentes, excipientes, vehículos, etc. farmacéuticamente aceptables. Los expertos en la técnica reconocerán el solapamiento entre los términos "diluyente", "excipiente" y "vehículo".

Los ejemplos de otras realizaciones preferidas de la invención son:

Una segunda realización preferida de la presente invención comprende un compuesto en el que L es NR', R es un resto benzamidofenilo substituido y R₂ es H.

15 Una tercera realización preferida de la presente invención es un compuesto en el que L es NR', R es un resto fenilamino substituido y R₁-R₄ es H.

Una cuarta realización preferida de la presente invención es un compuesto en el que L es NR'; R es un resto benzamidofenilo substituido; cada uno de R₁, R₂ y R₄ es H; y R₃ es bencilo.

20 También están incluidos en la presente invención métodos de tratar un sujeto que necesita inhibir una proteína quinasa que comprenden administrar al sujeto una cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa según la Fórmula (i) a (v). En una realización preferida, el compuesto según la Fórmula (i) a (v) se incorpora a una formulación farmacéutica junto con uno o más diluyentes, excipientes, o vehículos, y que además opcionalmente se puede envasar en forma de un kit. Aquí se proporcionan tales composiciones farmacéuticas y métodos para modular y/o inhibir la actividad de proteína quinasa no regulada o interrumpida para tratar o curar enfermedades proliferativas, que incluyen todos tipos de cánceres, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa según la Fórmula (i) a (v).

25 En un aspecto adicional la invención proporciona compuestos para uso para tratar o prevenir una enfermedad o estado que es un miembro seleccionado de formación tumoral, angiogénesis, arterioesclerosis, enfermedades oculares, enfermedades inflamatorias, artritis, y restenosis, entre otras. El tratamiento incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (i) a (v) o una sal, enantiómero, tautómero, hidrato, solvato o sus mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de Fórmula (i) a (v) se pueden usar además para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en ciertas quimioterapias de cáncer existentes y/o se pueden usar para restaurar la eficacia de ciertas quimioterapias y radioterapias de cáncer existentes.

35 También están incluidos dentro del alcance de la invención los compuestos 1-51, y una sal, hidrato, solvato, tautómero, enantiómero o mezcla racémica de cada uno de ellos farmacéuticamente aceptable.

Tal como se usa aquí, el término "solvato" de un compuesto se desea que comprenda solvato de una sal de un compuesto.

40 Las realizaciones adicionales de la presente invención incluyen: un compuesto según la Fórmula (i) a (v) para su uso como medicamento; el uso del compuesto según la Fórmula (i) a (v) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto que necesite inhibir una proteína quinasa; y el uso del compuesto según la Fórmula (i) a (v) para la preparación de un medicamento para la supresión o reducción de la proliferación celular en cánceres de un solo sitio o metastásicos, o para la inhibición o supresión de metástasis de cáncer.

45 La presente invención también incluye un compuesto según la Fórmula (i) a (v), o uno de sus solvatos, sales, tautómeros, y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en terapia, tal como tratar un sujeto que necesite modular o inhibir la proteína quinasa, en la que el sujeto tiene una enfermedad proliferativa o inflamatoria.

Los métodos de sintetizar los compuestos de la presente invención están también incluidos en la presente invención.

50 Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de Fórmula (i) a (v) junto con ingrediente activo de medicamento adicional para el tratamiento de un sujeto que necesite el tratamiento de una disfunción relacionada con la quinasa, y especialmente para enfermedades tales como angiogénesis, cánceres,

formación, crecimiento y propagación de tumores, arterioesclerosis, enfermedades oculares, tales como degeneración macular inducida por la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, curación de heridas, rechazo de trasplantes, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes y enfermedades vasculares e inmunes en mamíferos.

5

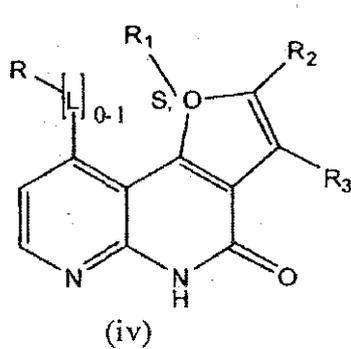
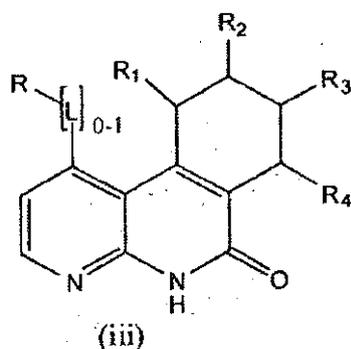
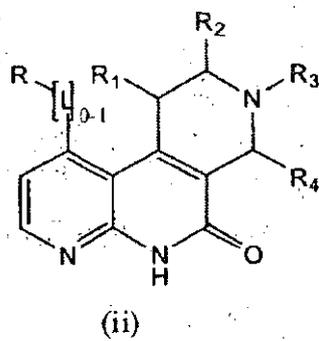
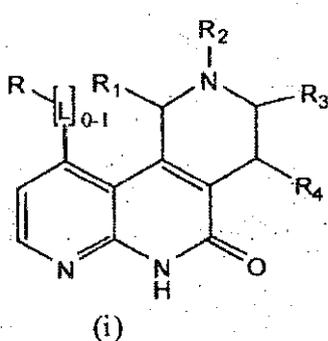
Breve descripción de los dibujos

Ninguno.

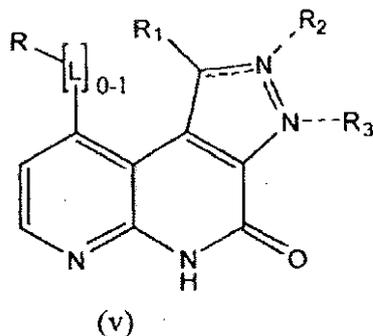
Descripción detallada de la invención

10

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señal por proteína quinasas, y por Aurora quinasas, A, B y C, LimK, Fyn, Lyn, Yes, Lyk, Src, KDR, Met, Ron, Axl, Flt-3 y FGFR3 proteína quinasas en particular. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y a métodos para usar los compuestos en el tratamiento de enfermedades y quejas relacionadas con quinasa. En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene una estructura según la Fórmula (i) a (v):



15



en las que:

L es NR', O, CR'R', S, o está ausente

R es halo, CN; NO₂; alquilo de C₁-C₆, CF₃; arilo, heteroarilo, aralquilo, alcarilo, heteroalquilo, o carbociclo; C(=O)OR'; alquil-C(=O)-; -C(=O)arilo; aril-NH-C(=O)-arilo; aril-NH-C(=O)-heteroarilo; heteroaril-NH-C(=O)-heteroarilo; heteroaril-NH-C(=O)-arilo; C(=O)NH-arilo; aril-C(=O)-; OR', R'-SO₂-, SO₂-R'; SR'; R'-NH-C(=O)-; alquil-O-C(=O)-; R'-alquil-; R'-C(=O); NR'R'; cualquiera de los cuales puede estar substituido; o está ausente.

- 5 R' es H; alquilo; haloalquilo; alquilhalo; carbociclo; arilo; heteroarilo, trilito, heteroalquilo, o éster de ácido carboxílico, cualquiera de los cuales puede estar substituido adicionalmente;

R₁-R₄ es H, halo, C-R', NR'R', o OR';

----- denota la presencia o ausencia de un doble enlace;

arilo, heteroarilo o carbociclo opcionalmente pueden estar substituidos o sin substituir,

- 10 y puede ser una estructura anular mono-, bi- o tri-cíclica en cualquier combinación de arilo, heteroarilo, y/o anillos carbocíclicos; y

uno de sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 15 En otra realización preferida, el compuesto según la Fórmula (i) a (v) se incorpora en una formulación farmacéutica junto con uno o más diluyentes, excipientes, vehículos, etc. farmacéuticamente aceptables. Los expertos en la técnica reconocerán el solapamiento entre los términos "diluyente", "excipiente" y "vehículo".

Los ejemplos de la presente invención son útiles para el tratamiento de un sujeto que necesite inhibición o modulación de una proteína quinasa, y de este modo son útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o proliferativos.

- 20 En una segunda realización preferida de la presente invención L es NR', R es un resto fenilo substituido y R₁ y R₂ cada uno es H.

En una tercera realización preferida, L es NR', R es un resto fenilo substituido y cada uno de R₁-R₄ es H.

En una cuarta realización preferida de la invención, L es NR', R es un resto fenilo substituido; cada uno de R₁, R₂ y R₄ es H, R₃ es bencilo.

- 25 En una quinta realización preferida de la invención, L es NR'; R es un resto fenilamino substituido, y cada uno de R₁-R₄ es H.

En una sexta realización preferida de la invención, L es NR', R es un resto fenilamino substituido, X es O, Y y Z; cada uno es C, y R₂ y R₃ cada uno es H.

- 30 En una séptima realización preferida de la invención, el compuesto corresponde a las fórmulas (i) a (v) en las que L es NH y R es aril-C(=O)-NH-aril-, en la que cada uno de los restos arilo puede ser sin substituir o independientemente mono- o di-substituido con halo o CF₃.

Una realización aún más preferida de la presente invención se refiere a medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de Fórmula (i) a (v), y por lo menos un ingrediente activo de medicamento adicional.

- 35 Preferentemente tales medicamentos son para el tratamiento de enfermedades que están influenciadas por la inhibición de una enzima seleccionada del grupo que consiste en Aurora A quinasa (EC2.7.11.1), Aurora B quinasa (EC 2.7.11.1), Aurora C quinasa (EC 2.7.11.1), Lck (EC 2.7.10.2), Lyn (EC 2.7.10.2), Lim (EC 2.7.11.1), Yes (EC 2.7.10.2), Fyn (EC 2.7.10.2), Src (EC 2.7.10.2), KDR (EC 2.7.10.1), Met (EC 1.1.1.34), Ron (EC1.1.1.19), Axl (EC 2.7.10.1), Flt-3 (EC 2.7.10.1), y FGFR3 (EC 2.7.10.1). Un medicamento muy preferido según la invención es para el tratamiento de enfermedades que están influenciadas por la modulación o inhibición de las Aurora quinasas A, B y/o C.
- 40

En una realización preferida adicional la presente invención se refiere a un kit o conjunto que comprende envases separados de (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (i) a (v) según la invención, y (b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.

- 45 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de un sujeto que necesite inhibición o modulación de una proteína quinasa, y de este modo son útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o proliferativos tales como cánceres. De este modo, también están incluidos en la presente invención los métodos para tratar un sujeto que necesite modular o inhibir una proteína quinasa que comprenden administrar al sujeto una cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa según la Fórmula (i) a (v). Los compuestos de Fórmula (i) a (v) además se pueden usar para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en quimioterapias de cáncer existentes, y/o se pueden usar para restaurar la eficacia de quimioterapias y radioterapias de cáncer existentes.
- 50

En una realización preferida, el compuesto según la Fórmula (i) a (v) se incorpora en una formulación farmacéutica junto con uno o más de un diluyente, excipiente, o vehículo farmacéuticamente aceptable, y adicional y opcionalmente se puede envasar en forma de un kit.

5 En un aspecto adicional la invención proporciona compuestos para uso para tratar o prevenir una enfermedad o estado que es un miembro seleccionado de formación de tumores, angiogénesis, arterioesclerosis, enfermedades oculares, enfermedades inflamatorias, artritis, y restenosis, entre otras. El tratamiento incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (i) a (v) o una de sus sales, enantiómeros, tautómeros, hidratos, solvatos o sus mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables.

10 También están incluidos dentro del alcance de la invención los compuestos 1-51, y cada una de sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, enantiómeros o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables.

15 Las realizaciones adicionales de la presente invención incluyen: un compuesto según la Fórmula I para uso como medicamento; el uso de un compuesto según la Fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto que necesite inhibir una proteína quinasa; y el uso del compuesto según la Fórmula (i) a (v) para la preparación de un medicamento para la supresión o reducción de la proliferación celular en cánceres de un solo sitio o metastáticos, o para la inhibición o supresión de metástasis de cáncer.

20 La presente invención se refiere también a la combinación de un compuesto de Fórmula (i) a (v) junto con ingrediente activo de medicamento adicional para el tratamiento de un sujeto que necesite tratamiento para una disfunción relacionada con quinasa, y especialmente para enfermedades tales como angiogénesis, cánceres, formación, crecimiento y propagación de tumores, arterioesclerosis, enfermedades oculares, tales como degeneración macular inducida por la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias y diabéticas, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, curación de heridas, rechazo de trasplantes, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes y enfermedades vasculares e inmunes en mamíferos.

II. Definiciones

25 Tal como se usa aquí, una descripción de los compuestos de la invención en cada caso incluye una de sus sales, solvatos, hidratos, tautómeros, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, incluyendo sus mezclas en cualquier proporción.

30 Cuando los grupos sustituyentes están especificados por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, opcionalmente incluyen sustituyentes que son el resultado de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}-$ opcionalmente también se refiere a $-\text{OCH}_2-$.

35 El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, a menos que se diga lo contrario, quiere decir una cadena ramificada o sin ramificar (lineal) o un radical hidrocarbonado cíclico, o sus combinaciones, que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. El término preferentemente denota metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, pentilo o hexilo, e incluye cicloalquilo y bicicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norborneno, y similares. De uno a siete átomos de carbono en una cadena alquílica como se define pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, y/o uno o dos grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO_2 y/o grupos $\text{CH}=\text{CH}$.

40 Los términos "haloalquilo" y "alquilhalo" tal como se usan aquí, respectivamente, quieren decir un átomo de halógeno tal como cloro, bromo, yodo o flúor unido a un grupo alquilo, y a la inversa, un grupo alquilo unido a un átomo de halógeno.

45 El término "alquilenos" denota una cadena ramificada o sin ramificar (lineal) opcionalmente substituida que por sí misma o como parte de otro sustituyente quiere decir un radical divalente derivado de un alcano, como se ejemplifica por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. "Alquilenos" preferentemente denota metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, sec-butileno o terc-metileno, pentileno, 1-,2- o 3-metilbutileno, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropileno, 1- etilpropileno, hexileno, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentileno, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutileno, 1- o 2-etilbutileno, 1-etil-1-metilpropileno, 1-etil-2-metilpropileno, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropileno, o difluorometileno. Especialmente preferido es un alquilenos que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, sec-butileno, terc-butileno, pentileno, hexileno, difluorometileno, tetrafluoroetileno o 1,1-difluoroetileno.

50 Un "alquilenos cíclico" ("cicloalquilenos") preferentemente denota ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno o cicloheptileno.

55 El término "arilo" quiere decir, a menos que se diga lo contrario, un solo anillo o múltiples anillos aromáticos poliinsaturados, preferentemente de 1 a 3 anillos, los últimos de los cuales están condensados o unidos covalentemente. El término "arilo" denota, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo o, -,

m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N, N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N, N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N, N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo que incluye difluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo que incluye dibromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo que incluye diclorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-(3-oxomorfolin-4-il)fenilo, o-, m- o p-(piperidinilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(3-dietilamino-propil)ureido]fenilo, o-, m- o p-(3-dietilaminopropoxicarbonilamino)fenilo, además preferentemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilamino-fenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 5-cloro-benzo[1,3]dioxol, 2-cloro-4-fluoro, o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

En una realización preferida, "arilo" preferentemente denota un fenilo que está sin substituir o mono-, di- o tri-substituido independientemente con uno o más halógenos, OR, CN, CONH₂ o heterociclo, en la que R es H, alquilo, o cadena alquílica que comprende uno o más heteroátomos; o en la que los substituyentes se unen con los átomos de carbono del fenilo al que están unidos para formar un segundo anillo, proporcionando por ello una estructura bicíclica.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo arilo que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, S, Si, P y B, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el(los) átomo(s) de nitrógeno está(n) opcionalmente cuaternizado(s). Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 7-azaindol, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalino, 5-quinoxalino, 3-quinolilo, 6-quinolilo, 1-piperidinilo, 3-benzofuranilo, y 4-benzodioxinilo. Los substituyentes para cada uno de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan entre el grupo de substituyentes aceptables descrito a continuación.

Por razones de brevedad, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos tales como, por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, o arilalquilo, opcionalmente incluye tanto anillos arilo como heteroarilo como se define anteriormente. De este modo, el término "arilalquilo" o "aralquilo" opcionalmente incluye aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) incluyendo aquellos grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) se ha substituido, por ejemplo, por un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares). Esta misma definición es cierta a la inversa para el término "alcarilo", que incluye radicales en los que un grupo alquilo está unido a un grupo arilo. Cada uno de los términos "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo" incluye opcionalmente formas sin substituir o mono-, di- o tri-substituidas del radical indicado.

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tialcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula vía un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente.

Los substituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo, que incluyen aquellos grupos a menudo denominados alquenilo, heteroalquilenilo, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, y heterocicloalquenilo, se denominan genéricamente "substituyentes del grupo alquilo", y pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados de, pero no limitados a: arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, heterocicloalquilo substituido o sin substituir, y -R₁, en la que R₁ es -OH, O-alquilo, -CN, -halo, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -CH₂OH, -CH₂O(alquilo), -CH₂NH₂, -CH₂NH(alquilo), -CH₂N(alquilo)₂, -SO₂OH, -SO₂O(alquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo), y -SO₂N(alquilo)₂. De la discusión anterior de substituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" se pretende que incluya grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ y similares).

De modo similar a los substituyentes descritos para el radical alquilo, los substituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se denominan genéricamente "substituyentes del grupo arilo". Los substituyentes se seleccionan de, por ejemplo: alquilo substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, heterocicloalquilo substituido o sin substituir, -OH, -O-alquilo, -CN, -halo, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -CH₂OH, -CH₂O(alquilo), -CH₂NH₂, -CH₂NH(alquilo), -CH₂N(alquilo)₂, -SO₂OH, -SO₂O(alquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo), y -SO₂N(alquilo)₂.

Tal como se usa aquí, el término "acilo" describe un sustituyente que contiene un resto carbonilo, C(O)R. Las especies ejemplares para R incluyen H, halógeno, alquilo substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir, y heterocicloalquilo substituido o sin substituir.

5 Tal como se usa aquí, la expresión "sistema de anillo condensado" significa por lo menos dos anillos, en la que cada anillo tiene por lo menos 2 átomos en común con otro anillo. Los "sistemas de anillo condensado" puede incluir anillos aromáticos así como anillos no aromáticos. Los ejemplos de "sistemas de anillos condensados" son naftaleno, indoles, quinolinas, cromenos, norbornanos, y similares.

El término "tratamiento" tal como se usa aquí, se refiere tanto a la prevención de una enfermedad particular como al tratamiento de un estado preexistente.

10 La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se usa aquí significa la cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuesto de la presente invención que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado por bloqueo o inhibición simultánea de los receptores de proteína quinasa en un mamífero, bloqueando por ello las consecuencias biológicas de ese camino en las células tratadas, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

15 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos aquí. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de bases se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte apropiado.
20 Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácido se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte apropiado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas
25 de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como
30 arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., J. Pharma Science 1977, 66: 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de ácido o de base.

35 Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferentemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los propósitos de la presente invención.

Los compuestos según la invención se pueden usar en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden
40 derivar de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la fórmula (i) a (v) se preparan en su mayor parte por métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula (i) a (v) contiene un grupo carboxilo, una de sus sales apropiadas se puede formar haciendo reaccionar el compuesto con una base apropiada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de
45 potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I están igualmente incluidas. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I, las sales de adición de ácido se pueden formar mediante el tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos
50 farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoaril-sulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. En consecuencia, las sales de adición de ácido
55 farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (a partir de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-

naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

5 Además, las sales de base de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero no se pretende que esto represente una restricción. De las sales anteriormente mencionadas, se da preferencia a las de amonio; las sales de metales alcalinos de sodio y de potasio, y sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la Fórmula I que se derivan de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables no tóxicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas substituidas, incluyendo también las aminas substituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero no se pretende que esto represente una restricción.

10 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar usando agentes tales como haluros de alquilo de C1-C4, por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo de C1-C4, por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo de C10-C18, por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo de C1-C4, por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Los compuestos solubles tanto en agua como en aceite según la invención se pueden preparar usando tales sales.

15 Las sales farmacéuticas anteriormente mencionadas que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero no se pretende que esto represente una restricción.

20 Se da preferencia particular a hidrocloreuro, dihidrocloreuro, hidrobromuro, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

25 Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de la Fórmula (i) a (v) se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre se puede regenerar poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto sentido de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales de otro modo corresponden a sus respectivas formas de base libre.

30 Como se indicó, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

35 Las sales de adición de base de compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre se puede regenerar poniendo la forma salina en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en un cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a sus respectivas formas de ácido libre.

40 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también incluye múltiples sales. Las formas de sal múltiple típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloreuro, pero no se pretende que esto represente una restricción.

45 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" contenida aquí quiere decir un ingrediente activo que comprende un compuesto de la Fórmula (i) a (v) en forma de una de sus sales, en particular, si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas del ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usada antes. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar a este principio activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (i) a (v) y/o solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes.

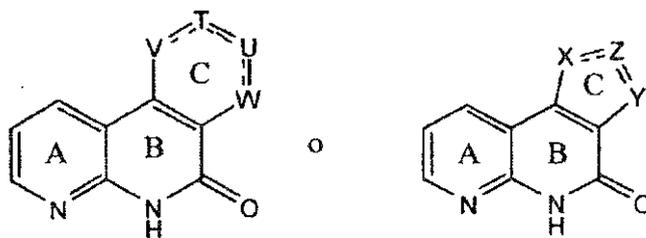
5 Ciertos compuestos de la presente invención existen en formas "no solvatadas así como formas "solvatadas", incluyendo formas "hidratadas". En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas, y ambas se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas se pueden usar en los métodos contemplados aquí y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención. La frase "un compuesto o una sal, hidrato, polimorfo o solvato de un compuesto farmacéuticamente aceptable" se entiende que
10 incluye tanto un material que existe en uno o más de uno de estos estados.

Tal como se usa aquí, el término "heteroátomo" incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), boro (B), y fósforo (P).

15 El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, a menos que se indique lo contrario, significa un radical hidrocarbonado estable lineal o de cadena ramificada, cíclico, o sus combinaciones, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, Si, B, P, y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El(Los) heteroátomo(s) O, N, S, B, P, y Si se puede(n) colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃. Similarmente, el término "heteroalquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica, pero no limitado por, -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- y -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-. Para los grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ocupar uno o ambos extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino, y similares). Aún más, para los grupos conectores alquileno y heteroalquileno, ninguna orientación del grupo conector para alquileno y heteroalquileno está implícita en la dirección en la que está escrita la fórmula del grupo conector. Por ejemplo, la fórmula -CO₂R' representa tanto -C(O)OR' como -OC(O)R'.

20 Los términos "cicloalquilo" o "carbociclo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, a menos que se indique lo contrario, significan versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo ocupa cualquier posición en el ciclo. Un sustituyente "cicloalquilo", "carbociclo" o "heterocicloalquilo" pueden estar unido al resto de la molécula directamente o por medio de un conector, en el que el conector es, por ejemplo, alquilo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, norbornanilo, norborneno, y similares. El término "carbociclo", como se usa aquí se refiere a cualquier estructura de anillo totalmente saturado, que incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares, y también incluye formas mono-, bi- y tri-cíclicas de las mismas. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares.
40

Tal como se usa aquí, la expresión "benzofenotridina tricíclica modificada del anillo C" quiere decir un tercer anillo añadido a una estructura de benzofenotridina representada por la siguiente disposición estructural,



45 en la que el anillo C opcionalmente puede estar sustituido y puede variar de tamaño de 4-7 miembros, de los que cada miembro puede ser un carbono o heteroátomo.

A menos que se diga lo contrario, los términos "halo" o "halógeno", por si mismos o como parte de otro sustituyente, quieren decir un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, los términos tales como "haloalquilo" se pretende que incluyan monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo de C₁-C₄" se pretende que incluya, pero no está limitado a, trifluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluorometilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.
50

Los reactivos utilizados en las síntesis contenidas aquí, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados: "S-Phos" es 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo; "Pd(OAc)₂" es acetato de paladio (II); "K₂CO₃" es carbonato de potasio; "KOH" es hidróxido de potasio; "X-Phos" es 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo; "NaOtBu" es terc-butóxido de sodio; y "t-BuOH" es hidróxido de terc-butilo.

5 Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétrico (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Similarmente, se incluyen todas las formas tautómeras.

10 El término "huésped" o "paciente que lo necesite" como se usa aquí puede ser cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primates, particularmente seres humanos; roedores; conejos; caballos, vacas, ovejas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para el tratamiento veterinario y para las investigaciones experimentales, que proporcionan un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

15 Por "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto se entiende la cantidad del compuesto que, tras su administración, proporciona el resultado beneficioso deseado en un huésped o paciente que lo necesite. Esta cantidad depende de una serie de factores, que incluyen, por ejemplo, la edad y peso del huésped, el estado preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y el método de administración, y se determina finalmente por el médico o veterinario. Una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento del crecimiento neoplásico, por ejemplo, está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg/día de peso corporal del huésped receptor. Más particularmente, está en el intervalo de 1 a 10 mg/kg/día de peso corporal. De este modo, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg está por lo general entre 70 y 700 mg, en la que esta cantidad se puede administrar en forma de una sola dosis por día, o también se puede administrar en una serie de dosis parciales, tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo se puede determinar como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto según la invención per se. Se puede suponer que dosis similares son apropiadas para el tratamiento de otros estados mencionados anteriormente.

20 30 Cualquier dosis del fármaco depende del agente activo del compuesto específico, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica normalmente se considera suficiente en el nivel en que se reduce la población celular no deseada en el tejido diana, mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento se continúa generalmente hasta que se ha producido una reducción de la población celular, por ejemplo, mínimamente alrededor del 50% de reducción de la carga celular, y se puede continuar hasta que esencialmente no se detectan más células no deseadas en el cuerpo.

III. Composiciones farmacéuticas, dosis y rutas de administración

Aunque los compuestos de la presente invención se pueden administrar como producto químico en bruto, es preferible presentarlos en forma de una composición farmacéutica. De este modo, un aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (i) a (v) o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos. El(Los) vehículo(s) es(son) "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para su receptor. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye vehículos, diluyentes, excipientes y otros elementos apropiados para su incorporación en una formulación farmacéutica.

45 50 55 60 Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de Fórmula (i) a (v) se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis efectiva, o una de sus fracciones apropiadas, del ingrediente activo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica típicamente varía con la naturaleza y gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de dosificación, también variarán según la edad, peso corporal y respuesta del paciente individual. En general, la dosis diaria total varía de alrededor de 0,1 mg por día a alrededor de 7.000 mg por día, preferentemente de alrededor de 1 mg por día a alrededor de 100 mg por día, y más preferentemente, de alrededor de 25 mg por día a alrededor de 50 mg por día, en dosis únicas o divididas. Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una de sus fracciones correspondiente de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar usando un procedimiento que se conoce generalmente en la técnica farmacéutica. En algunas realizaciones, la dosis diaria total puede variar de alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg por día, y preferentemente, de alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg por día. Normalmente se recomienda que los niños, los pacientes mayores de 65 años y aquellos con función renal o hepática disminuida, inicialmente reciban dosis bajas y que la dosis se valore sobre la base de las respuestas

individuales y/o niveles sanguíneos. Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos, como será evidente para los expertos en la técnica. Además, se observa que el médico clínico o de cabecera sabe cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia en conjunción con la respuesta individual del paciente.

5 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración vía cualquier método apropiado deseado, por ejemplo, por métodos oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópico (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginal o parenteral (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Tales formulaciones se pueden preparar usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con el excipiente(s) o adyuvante(s).

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden administrar en forma de unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. El ingrediente activo también puede estar presente en forma de un bolo, electuario o pasta.

15 De este modo, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de ingrediente activo se puede combinar con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan desmenuzando el compuesto hasta un tamaño fino apropiado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico desmenuzado de manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como almidón o manitol. Puede estar presente igualmente un sabor, conservante, dispersante y colorante.

20 Las cápsulas se producen preparando una mezcla de polvo como se describe anteriormente y llenando envolturas de gelatina con la misma. Los deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico muy disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, se pueden añadir a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. Un disgregante o solubilizante como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, se puede añadir igualmente para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se ha tomado la
25 cápsula.

Además, si se desea o es necesario, se pueden incorporar a la mezcla aglomerantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes. Los aglomerantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de
30 dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin estar restringidos a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan preparando una mezcla de polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando toda la mezcla para dar comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto desmenuzado de manera
35 apropiada con un diluyente o una base como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglomerante, tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, tal como una sal cuaternaria, y/o un absorbente como bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo se puede granular humedeciéndola con un aglomerante, tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y
40 presionándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede hacer pasar a través de una máquina de formación de comprimidos, dando aglomerados de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar por adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de formación de comprimidos. La mezcla lubricada se prensa a continuación para dar comprimidos. Los compuestos según la invención también se pueden combinar con un
45 excipiente inerte que fluye libremente y a continuación se presanan directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de material de azúcar o polímero, y una capa de brillo de cera pueden estar presentes. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para ser capaces de diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

50 Se pueden preparar líquidos orales, tales como disoluciones, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada contiene una cantidad pre-especificada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor apropiado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión de un compuesto de Fórmula (i) a (v) en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes
55 tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol y polioxietileno, conservantes, aditivos de sabor, tales como aceite de menta, edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las formulaciones de dosificación unitaria para la administración oral, si se desea, se pueden encapsular en forma de microcápsulas. La formulación también se puede preparar de tal manera que la liberación se prolongue o retarde, tal como, por ejemplo, por revestimiento o incrustación de material en partículas en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de Fórmula (i) a (v) y sus sales y solvatos se pueden administrar también en forma de sistemas de suministro de liposomas, en forma de pequeñas o grandes vesículas unilamelares o multilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

5 Los compuestos de Fórmula (i) a (v) y sus sales y solvatos se pueden administrarse también usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos adicionalmente se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos diana del medicamento. Tales polímeros comprenden polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol o poli(óxido de etileno) polilisina, substituido con radicales palmitoilo. Los compuestos
10 se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables que son apropiados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli-epsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden administrar en forma de emplastos independientes para contacto estrecho extenso con la epidermis del receptor. De este modo, por ejemplo, el ingrediente activo se puede suministrar desde el parche por iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, (1986) 3 (6): 318.

Los compuestos farmacéuticas adaptados para la administración tópica se pueden formular en forma de pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

20 Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente en forma de pomada o crema tópica. En el caso de una formulación para dar una pomada, el ingrediente activo se puede emplear ya sea con una base parafínica o una base de crema miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo se puede formular para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua-en-aceite. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en el ojo
25 incluyen gotas para los ojos, en las que se disuelve o suspende el ingrediente activo en un vehículo apropiado, en particular un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en la boca incluyen pastillas romboédricas, pastillas y enjuagues bucales.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en la que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra por inhalación rápida vía las fosas nasales desde un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones apropiadas para la administración como pulverización nasal o gotas
35 para la nariz con un líquido como sustancia vehículo incluyen disoluciones del ingrediente activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o nieblas de partículas finas, que se pueden generar por varios tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden administrar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en
45 recipientes de una sola dosis o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y almacenar en estado liofilizado, de manera que sólo es necesaria la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones inyectables preparadas según la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles. Las disoluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito
50 previamente. Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar en forma de un supositorio con los vehículos habituales tales como manteca de cacao o polietilenglicol. Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo, bucal o sublingual, incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia.

55 Las formulaciones también pueden comprender otros agentes usuales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación. De este modo, por ejemplo, las formulaciones que son apropiadas para la administración oral pueden comprender sabores.

Una formulación del compuesto o composición incluye cualquier forma apropiada para administración parenteral (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, peritoneal e intraarticular), rectal, iontoforética, intranasal, inhalación, y oral (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular). La vía más apropiada dependerá de la afección y el trastorno del receptor. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable ("ingrediente activo") con el vehículo farmacéuticamente aceptable que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, conformando esta formulación en la forma del producto deseado. Las formulaciones orales son bien conocidas para los expertos en la técnica, y los métodos generales para la preparación de ellas se encuentran en cualquier libro de texto estándar de farmacia, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A.R. Gennaro, ed. (1995), Lippincott.

Un aspecto de la presente descripción contempla el tratamiento de la enfermedad/afección con el agente farmacéuticamente activo que se puede vender en forma de kit. El kit comprende un compuesto de la presente invención contenido dentro de una jeringa, caja, bolsa, y similares. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración del compuesto. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando se comercializan diferentes concentraciones y/o formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), o cuando la titulación de los componentes individuales de la combinación es deseada por el médico que prescribe.

Un ejemplo de tal kit es el denominado envase blíster. Los envases blíster son bien conocidos en la industria del envasado y están siendo ampliamente utilizados para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitaria (comprimidos, cápsulas, y similares). Generalmente consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierto con una lámina de un material plástico preferentemente transparente. Durante el procedimiento de envasado se forman cavidades en la lámina de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar. Los comprimidos o cápsulas se colocan en las cavidades y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara de la lámina que es opuesta a la dirección en la que se formaron las cavidades. La información de dosificación particular normalmente se estampa en cada envase blíster.

En otra realización específica de la invención, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias de una en una en el orden de su uso previsto.

IV. Compuestos para su uso en el tratamiento o prevención

En un aspecto adicional la invención proporciona compuestos para su uso para tratar o prevenir una enfermedad o afección que es un miembro seleccionado de la disfunción relacionada con quinasa, y especialmente para enfermedades tales como angiogénesis, cáncer, formación, crecimiento y propagación de tumores, arteriosclerosis, enfermedades oculares, como la degeneración macular debida al envejecimiento, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, curación de heridas, rechazo de trasplantes, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades hematológicas, cirrosis, diabetes y enfermedades vasculares e inmunes en mamíferos. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (i) a (v) o una de sus sales, hidratos, profármacos, tautómeros, enantiómeros, o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptable:

Los sujetos para el tratamiento según la presente invención incluyen seres humanos (pacientes) y otros mamíferos que necesiten la terapia para la citada afección.

Los compuestos de la invención poseen características farmacológicas únicas con respecto a la inhibición de la división celular e influyen en la actividad de las enzimas Aurora quinasa en células. Por lo tanto, estos compuestos son eficaces en el tratamiento de afecciones y trastornos, especialmente tumores y trastornos relacionados con el cáncer, que son modulados por la actividad de la Aurora quinasa. En una realización, los compuestos de la invención se asocian con efectos secundarios disminuidos en comparación con otros estándares actuales de tratamiento.

Los compuestos de la invención son típicamente más selectivos que los fármacos anti-cáncer conocidos, y demuestran una mayor selectividad para inhibir cierta actividad de la proteína quinasa. Los compuestos también presentan un perfil ventajoso de actividad, incluyendo una buena biodisponibilidad. Por consiguiente, ofrecen ventajas sobre muchos métodos conocidos en la técnica para el tratamiento de trastornos asociados con la actividad no regulada o perturbada de la proteína quinasa.

El tratamiento anti-cáncer definido aquí se puede aplicar como una terapia individual, o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) antiproliferantes/antineoplásicos/agentes que dañan el ADN y sus combinaciones, tal como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes, por ejemplo, cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas; antimetabolitos, por ejemplo, antifolatos tales como fluoropirimidinas

- 5 como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiaurea y gemcitabina; antibióticos antitumorales, por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina; agentes antimetabólicos, por ejemplo, alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere; inhibidores de la topoisomerasa, por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina; y agentes de diferenciación celular, por ejemplo, ácido todo-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida;
- 10 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos, por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno; reguladores a la baja de receptor de estrógeno, por ejemplo, fulvestrant; antiandrógenos, por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida, y acetato de ciproterona; antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH, por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina; progesteronas, por ejemplo, acetato de megestrol; inhibidores de la aromatasas, por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano; e inhibidores de la 5'-reductasa, tales como finasterida;
- 15 (iii) agentes que inhiben la invasión de células de cáncer, por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, como marimastat, e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno de uroquinasa;
- 20 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento, por ejemplo, el anticuerpo anti-ErbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbbl cetuximab [C225]; inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de serina/treonina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo, los inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico, por ejemplo, inhibidores de serina/treonina quinasa de la familia EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033); inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas; e inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 25 (v) agentes antiangiogénicos, tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales antiavascular bevacizumab [Avastin™],; compuestos tales como los descritos en las solicitudes publicadas de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina y angiostatina;
- 30 (vi) agentes que dañan los vasos, tales como combretastatina A4 y compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo, las que están dirigidas a las dianas listadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;
- 35 (viii) enfoques de terapia génica, que incluyen, por ejemplo, enfoques para la sustitución de genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, GDEPT; enfoques de terapia profármaco de enzima dirigida a gen, tales como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana; y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia génica de resistencia multifármaco; y
- 40 (ix) enfoques de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, enfoques ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas como interleucina-2, interleucina-4 o factor de estimulación de colonias de granulocito-macrófago; enfoques para disminuir la anergia de células T; enfoques que usan células inmunes transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas; enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas; y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.
- 45 Los medicamentos de la Tabla 1 a continuación se combinan preferentemente, pero no exclusivamente, con los compuestos de la Fórmula (i) a (v).

Tabla 1

Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfán	Procarbazona
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalán	Fosfato de estramustina
	Hexametilmelamina	Mecloroetamina

ES 2 550 101 T3

	Tiotepa Cloroambucilo Dacarbazina Carmustina	Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalato platino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-fluorouracilo Floxuridina 2-Clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluorodesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Desoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etilcitidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecan (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharna) Análogo de rebecamicina (Exelixis)	Rubitecán (SuperGen) Mesilato de exatecán (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecán (Sigma-Tau) Diflomotecán (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang)

ES 2 550 101 T3

	BBR-3576 (Novuspharna)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumor	Dactinomicina (actinomicina D) Doxorrubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazon Plicamicinp Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantron (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazole Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicinico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Farmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (FujiSawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138 067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204.197 (Abbott) LU 223,651 (BASF) D 24,851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient Neuropharma) Azaepotilón B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik)

ES 2 550 101 T3

	BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	CA-4-profármaco (OXIGENE) Dolastatina-10 (HNR) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glucosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timectatina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesil transferasa	Argablina (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Trihidrocloruro de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Butirato de pivaloiloximetilo (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa Inhibidores de rubonucleosido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)

ES 2 550 101 T3

Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virilizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoina (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Inmuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchronvax (CTL Inmuno) Vacuna contra el melanoma (CTL Inmuno) Vacuna de p21-RAS (GemVax)	Terapia con dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el Cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clotrianiiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofin	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotan P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)

ES 2 550 101 T3

	Dexametasona	
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theraluz (Theratechnologies) Motexafina-Gadolinio (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutecio-Texafirina (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Agentes variados	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de AMP cíclica, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical), P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) Capcell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys) Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Apton) Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmififen (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, Transmolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX)

	<p>Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm))</p> <p>Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)</p> <p>SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>CCI-779 (inhibidor de mTOR quinasa, Wyeth)</p> <p>Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)</p> <p>WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Willex)</p> <p>PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)</p> <p>Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)</p> <p>SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (inhibidor de glutatión-S transferasa, Telik)</p> <p>PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)</p> <p>Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)</p> <p>Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech),</p> <p>CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife)</p> <p>SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix)</p> <p>Ceflatonina (promotor de apoptosis ChemGenex)</p>	<p>Oncology)</p> <p>Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)</p> <p>Indisulam (estimulante de p53, Eisai)</p> <p>Aplidin (inhibidor de PPT, PharmaMar)</p> <p>Rituximab (anticuerpo CD20, Genentech)</p> <p>Gemtuzumab (inhibidor de CD33, Wyeth Ayerst)</p> <p>PG2 (promotor de hematopoyesis, PharmaGenesis)</p> <p>Immunol™ (enjuague bucal de triclosán, Endo)</p> <p>Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)</p> <p>SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)</p> <p>TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon)</p> <p>Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola)</p> <p>CHS-828 (agente citotóxico, Leo)</p> <p>Ácido trans-retinico (diferenciador, NIH)</p> <p>MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA)</p> <p>Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology)</p> <p>Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche)</p> <p>Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche)</p> <p>Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)</p>
--	--	---

Un tratamiento combinado de este tipo se puede conseguir con la ayuda de dispensación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos según la invención.

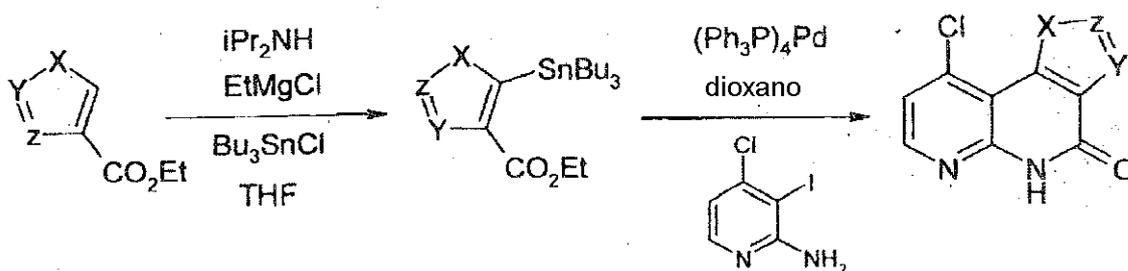
5 V. Síntesis general

Los compuestos de la invención se preparan en general por métodos conocidos por los expertos en la técnica para sintetizar compuestos análogos. Estos se ilustran por los esquemas generales indicados a continuación, y los ejemplos preparativos a continuación. La mayor parte de los materiales de partida están comercialmente disponibles de compañías suministradoras como Aldrich Chemicals Co. o Sigma Chemical Company, como ejemplos. Los

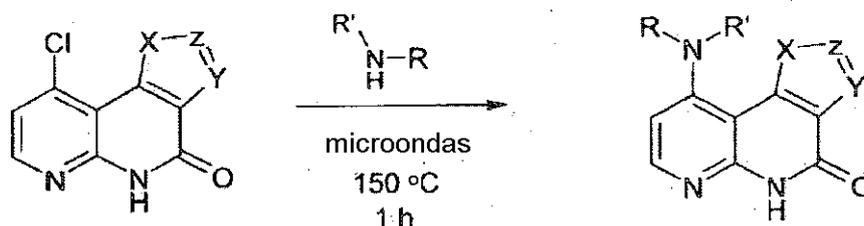
5 compuestos que no están comercialmente disponibles se pueden sintetizar por los expertos en la técnica por los siguientes procedimientos dados en referencias tales como "Organic Reactions" volumes 1-40, John Wiley & Sons (1991); "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds" Volumes 1-5 y Suppl., Elsevier Science Publishers (1989); "Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis" Volume 1-15, John Wiley & Sons, (1991); "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, John Wiley & Sons, 4th Ed. (1992); Lücking et al., ChemMedChem 2007, 2, 63-77; y Nicolaou et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 4490-4527. Todos los compuestos de la presente invención se sintetizaron por procedimientos desarrollados por los inventores.

Los siguientes esquemas representan síntesis generales de los compuestos de la presente invención.

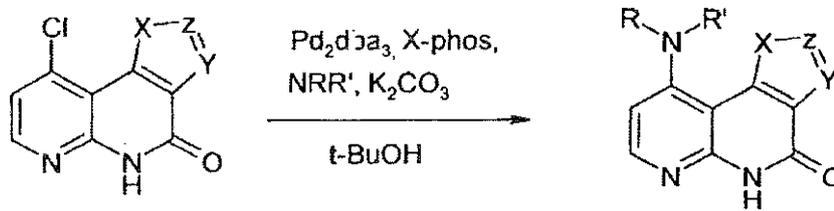
ESQUEMA 1



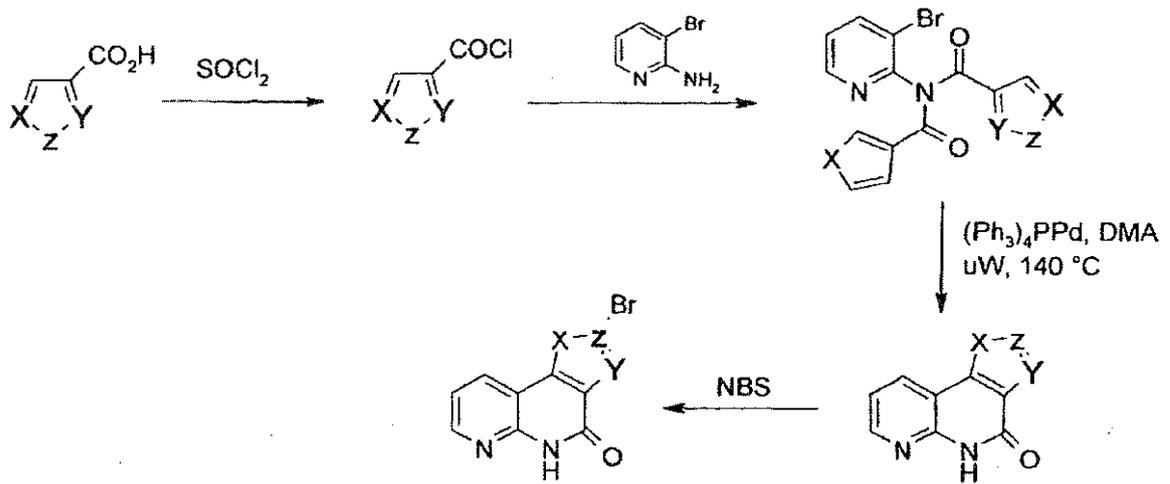
ESQUEMA 2



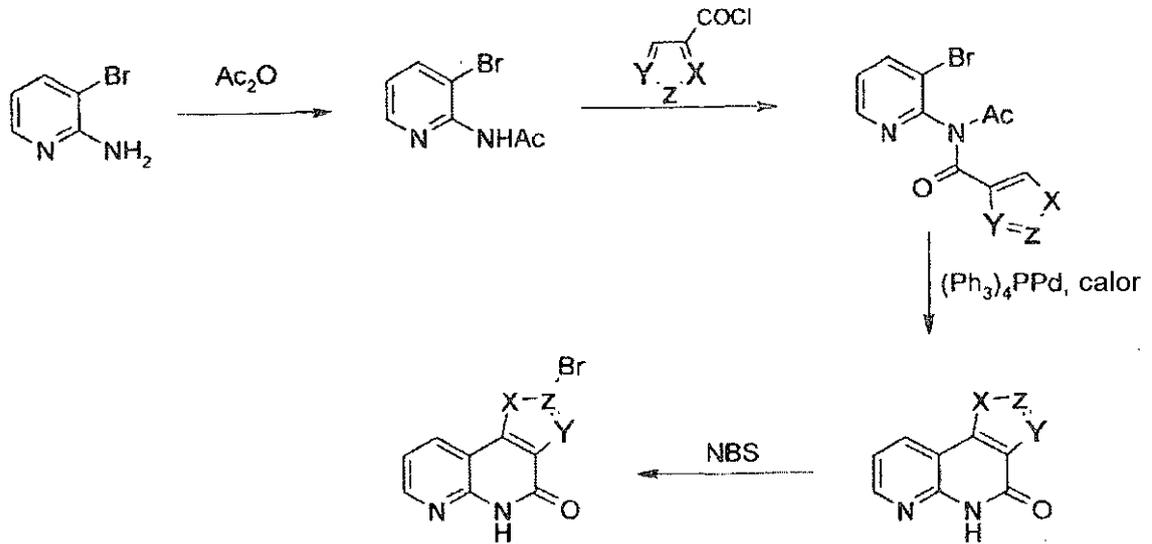
ESQUEMA 3



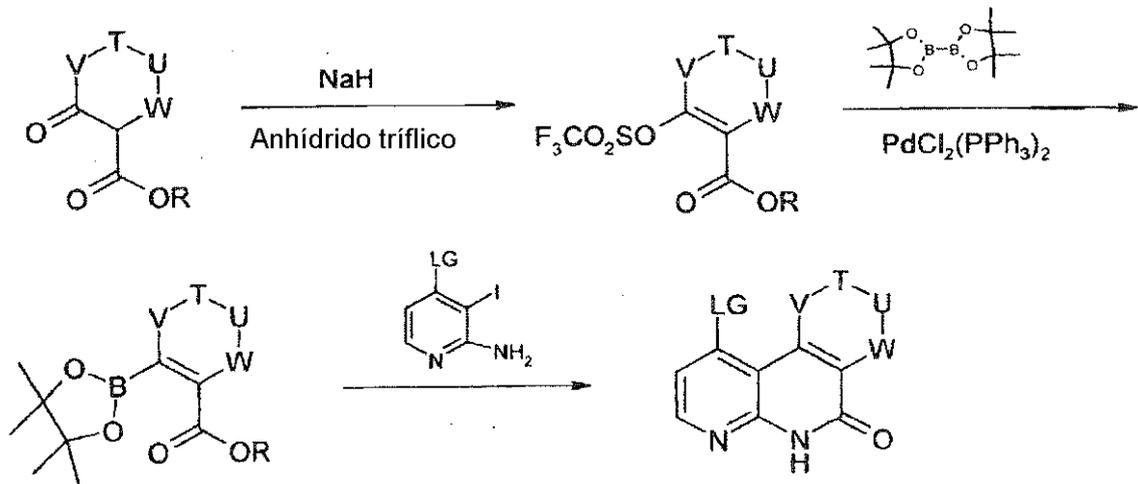
ESQUEMA 4



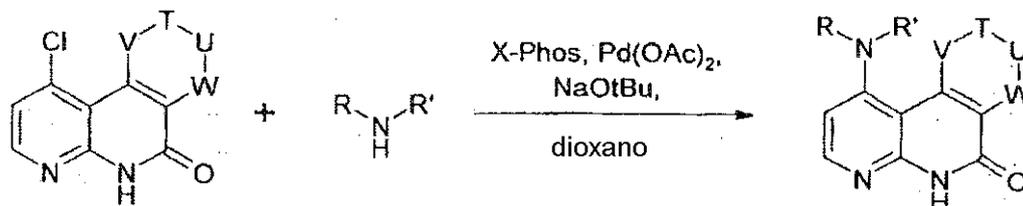
ESQUEMA 5



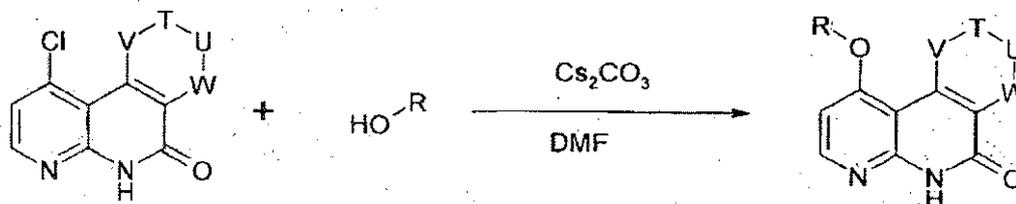
ESQUEMA 6



ESQUEMA 7

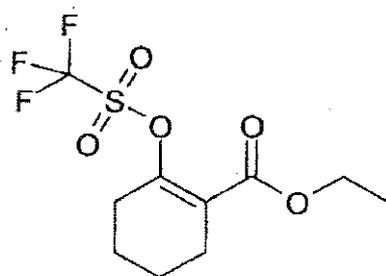


ESQUEMA 8



VI. Ejemplos

Ejemplo 1 (Intermedio)

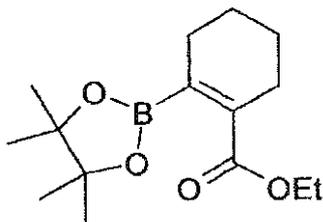


5

Éster etílico de ácido 2-trifluorometanosulfoniloxi-ciclohex-1-enocarboxílico (1)

10 A una suspensión de hidruro de sodio (1,35 g, 33,9 mmol) en éter dietílico (150 ml) se añadió gota a gota una disolución de 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (5,00 g, 29,4 mmol) en éter dietílico (30 ml). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (5,7 ml, 33,8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se enfrió rápidamente con cloruro de amonio saturado (200 ml), y el producto se extrajo con éter (3 x 100 ml). Los extractos de éter combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y concentraron para proporcionar compuesto (1), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 2 (intermedio)

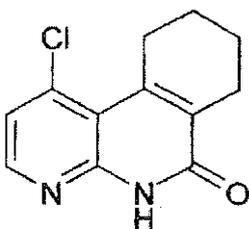


2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (2)

5 El compuesto del Ejemplo (1) (6,50 g, 21,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (6,01 g, 23,6 mmol), dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio (1,51 g, 2,1 mmol), trifenilfosfina (1,13 g, 4,3 mmol), y K_2CO_3 (5,94 g, 43,0 mmol) se suspendieron en dioxano, y se agitaron durante la noche a $100^\circ C$. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró, se añadieron éter y agua y la mezcla se extrajo con éter. Los extractos de éter combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto bruto se purificó por

10 cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto (2) (1,8 g, 16% de rendimiento – dos etapas) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (M+H=281, obs.=281). 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 1,32 (t, J=3,6 Hz, 3H), 1,33 (s, 12H), 1,55 (m, 4H), 2,20 (m, 4H), 4,18 (q, J=3,6 Hz, 2H).

Ejemplo 3

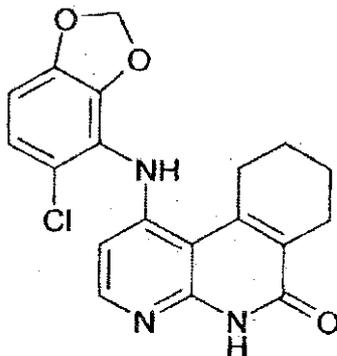


1-Cloro-7,8,9,10-tetrahidro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (3)

15 4-Cloro-3-yodopiridin-2-amina (1,40 g, 5,50 mmol), 2(1,70 g; 6,05 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,12 g, 0,55 mmol), S-Phos (0,45 g, 1,10 mmol), y K_2CO_3 (1,52 g, 11,00 mmol) se suspendieron en dioxano/agua (8 ml/1 ml), y se agitó durante la noche a $100^\circ C$. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua de hielo. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó a vacío para proporcionar compuesto (3) (600 mg, 46% de

20 rendimiento). LC-MS (M+H=235, obs.=235). 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 1,70 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 7,32 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J=7,6 Hz, 1H).

Ejemplo 4

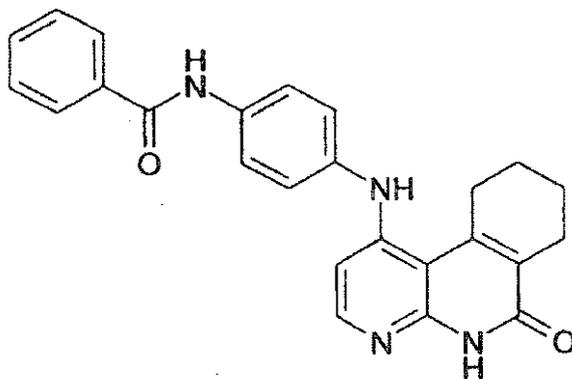


1-(5-Clorobenzofuro[1,3]dioxol-4-ilamino)-7,8,9,10-tetrahidro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (4)

El compuesto del Ejemplo 3 (100 mg, 0,37 mmol), 5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamina (95 mg, 0,55 mmol), Pd(OAc)₂ (4 mg, 0,02 mmol), X-Phos (18 mg, 0,04 mmol), y NaOtBu (106 mg, 1,11 mmol) se suspendieron en dioxano (2,0 ml), y se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/H₂O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó a vacío para proporcionar 4 (19 mg, 14% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H=370, obs.=370).

5

Ejemplo 5



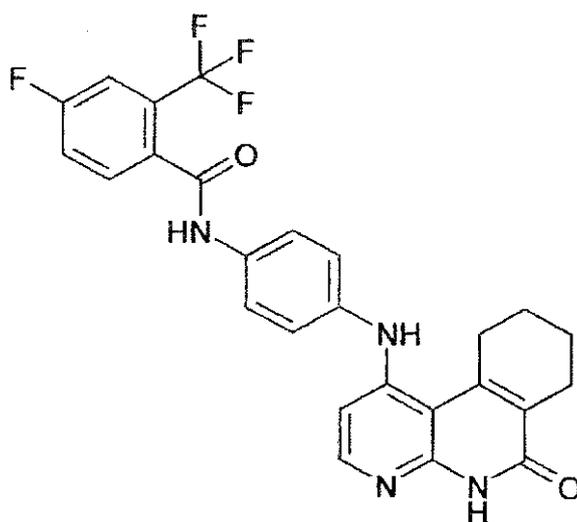
N-[4-(6-Oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (5)

El compuesto del Ejemplo (3) (150 mg, 0,64 mmol) se suspendió en éter (5 ml) y HCl (1,28 ml en éter; 1,00 M; 1,28 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, y se resuspendió en NMP (2 ml). Se añadió N-(4-aminofenil)benzamida (163 mg, 0,77 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 150°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y MeOH, y se secó a vacío para proporcionar compuesto (5) (70 mg, 27% de rendimiento). LC-MS (M+H=411, obs.=411). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1,70 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 7,1819 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 10,25 (s, 1H), 11,67 (s, 1H).

10

15

Ejemplo 6

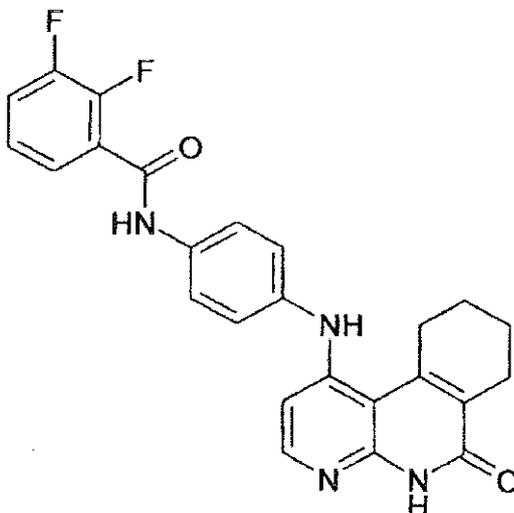


4-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil1-benzamida (6)

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (M+H=497, obs.=497). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1,67 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 8,04 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,64 (s, 1H).

20

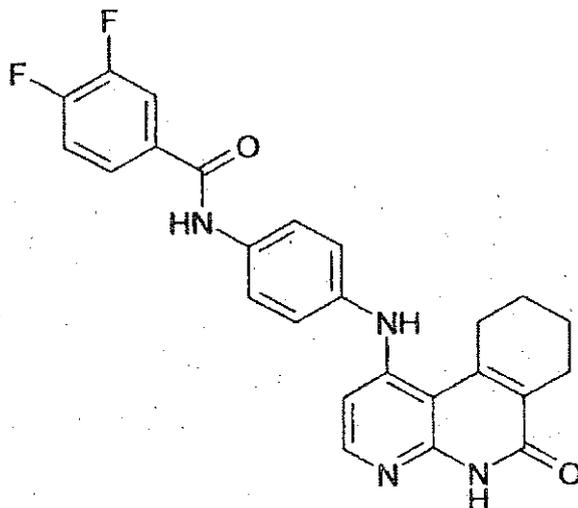
Ejemplo 7



2,3-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-1-benzamida (7)

- 5 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (M+H=447, obs.=447). ¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 1,68 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 6,77 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,27 (d, J=1 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,78 (d, J=8,0 Hz, 2H), 8,03 (d, J=8,0 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 10,63 (s, 1H).

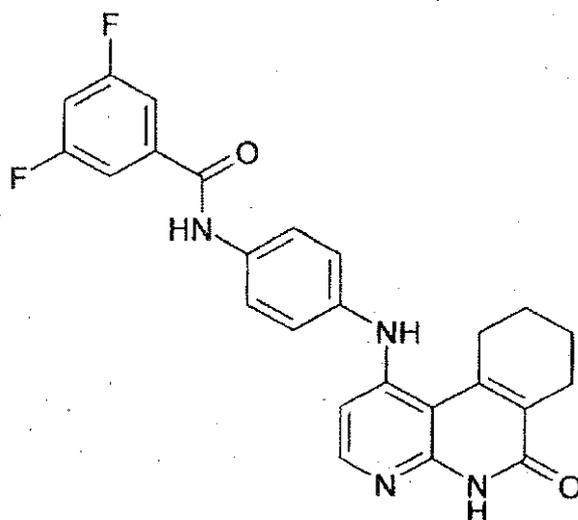
Ejemplo 8



- 10 3,4-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-1-benzamida (8)

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (M+H=447, obs.=447). ¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 1,67 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 10,41 (s, 1H).

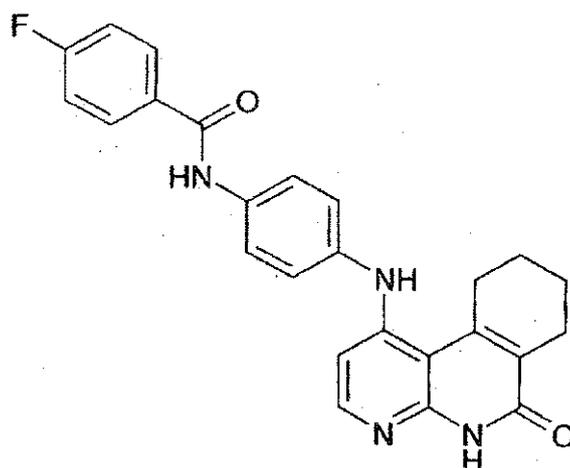
Ejemplo 9



3,5-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-1-benzamida (9)

- 5 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (M+H=447, obs.=447). ¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 1,67 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 10,44 (s, 1H).

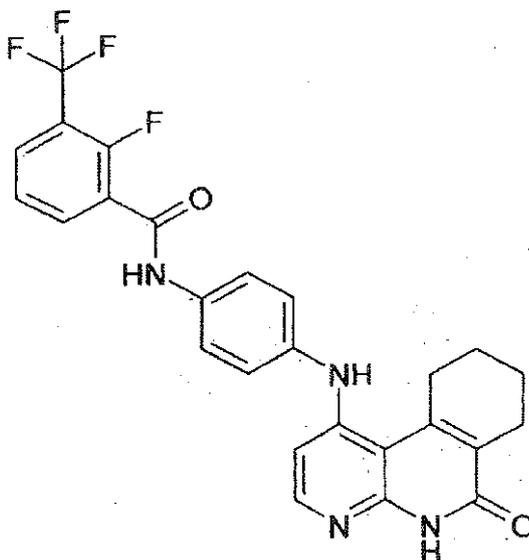
Ejemplo 10



4-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-1-benzamida (10)

- 10 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (M+H=429, obs.=429). ¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 1,66 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

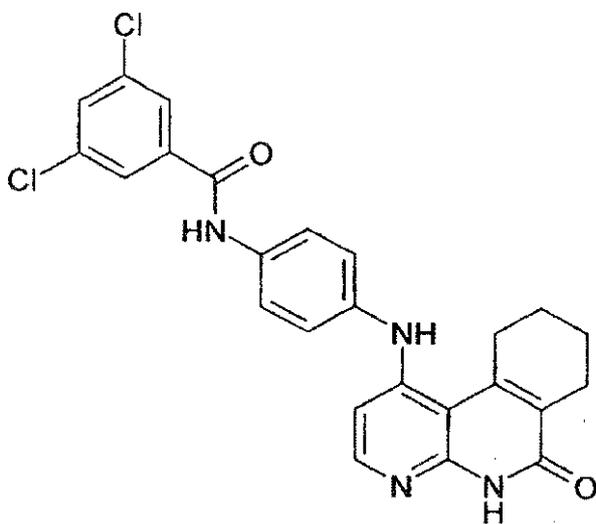
Ejemplo 11



2-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (11)

- 5 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (M+H=497, obs.=497). ¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 1,67 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,29-8,06 (m, 3H), 8,48 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

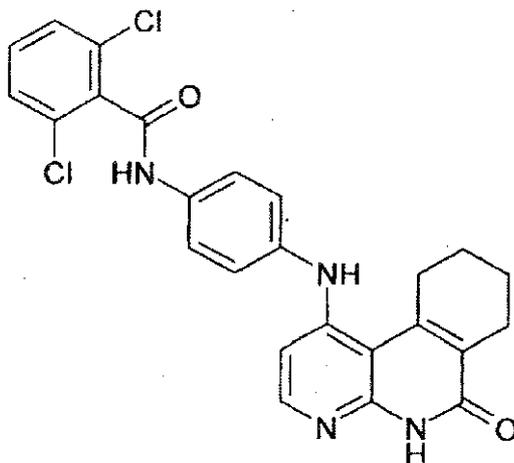
Ejemplo 12



3,5-Dicloro-N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-1-benzamida (12)

- 10 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (M+H=479, obs.=479). ¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 1,67 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 10,48 (s, 1H).

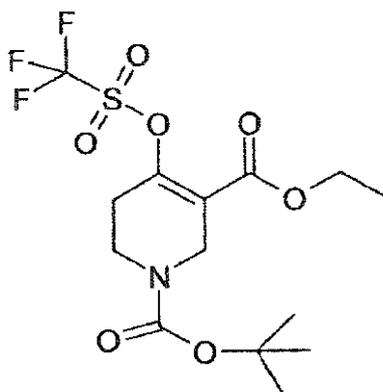
Ejemplo 13



2,6-Dicloro-N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-1-benzamida (13)

- 5 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (M+H=479, obs.=479). ¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 1,66 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 10,74 (s, 1H).

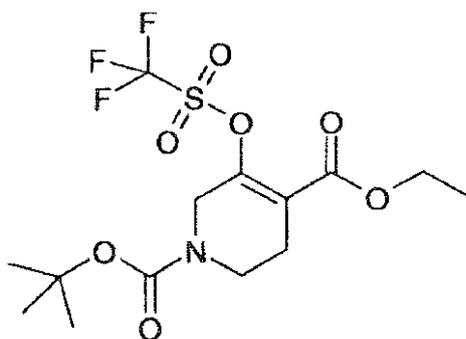
Ejemplo 14



Éster 1-terc-butílico y 3-etílico de ácido 4-trifluorometanosulfoniloxi-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxílico (14)

- 10 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1.

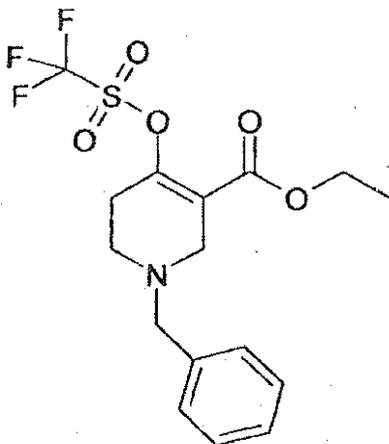
Ejemplo 15



Éster 1-terc-butílico y 4-etílico de ácido 5-trifluorometanosulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridina-1,4-dicarboxílico (15)

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1.

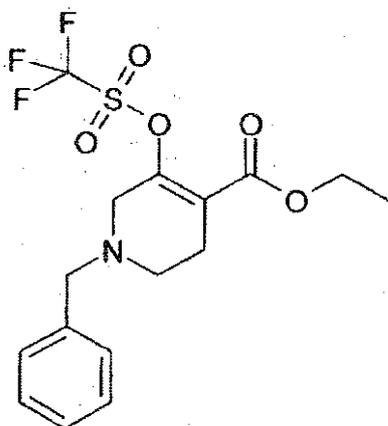
Ejemplo 16



Éster etílico de ácido 1-bencil-4-trifluorometanosulfoniloxi-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxílico (16).

5 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1.

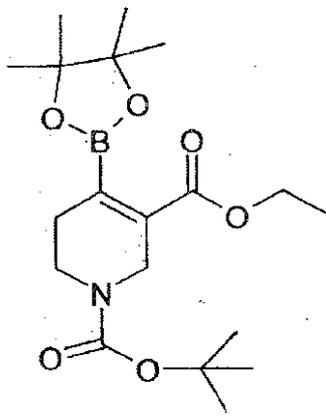
Ejemplo 17



Éster etílico de ácido 1-bencil-5-trifluorometanosulfoniloxi-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxílico (17).

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1.

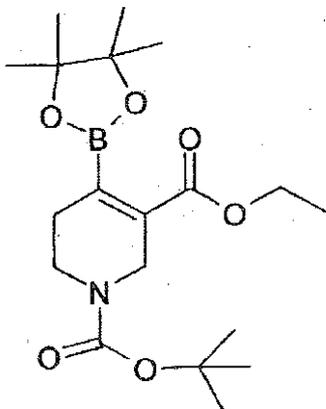
Ejemplo 18



Éster 1-terc-butílico y 3-etílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3]dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxílico (18).

- 5 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2. LC-MS (M+H=382, obs.=382). ^1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1,22 (t, 3H), 1,24 (s, 12H), 1,44 (s, 9H), 2,33 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,21 (q, 2H).

Ejemplo 19

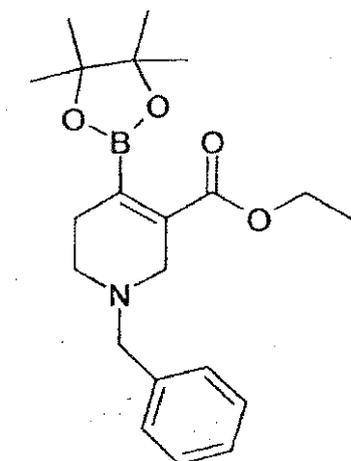


- 10 Éster 1-terc-butílico y 4-etílico de ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1,4-dicarboxílico (19).

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2. LC-MS (M+H=382, obs.=382). ^1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1,22 (t, 3H), 1,24 (s, 12H), 1,44 (s, 9H), 2,33 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,21 (q, 2H).

15

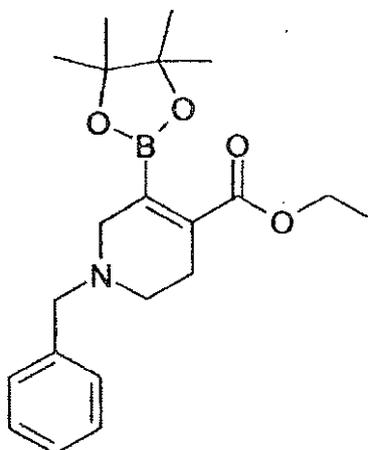
Ejemplo 20



Éster etílico de ácido 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2,5,6-tetrahidro-piridina-3-carboxílico (20).

- 5 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2. LC-MS (M+H=372, obs.=372). ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 1,22 (t, 3H), 1,32 (s, 12H), 2,34 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 7,33 (m, 5H).

Ejemplo 21

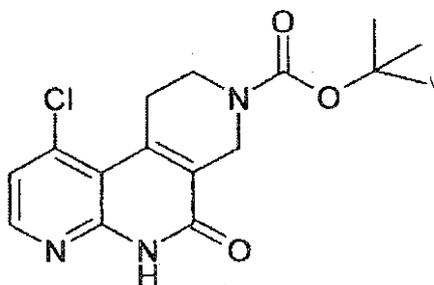


- 10 Éster etílico de ácido 1-bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-4-carboxílico (21).

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2. LC-MS (M+H=372, obs.=372). ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 1,25 (t, 3H), 1,32 (s, 12H), 2,42 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 7,33 (m, 5H).

15

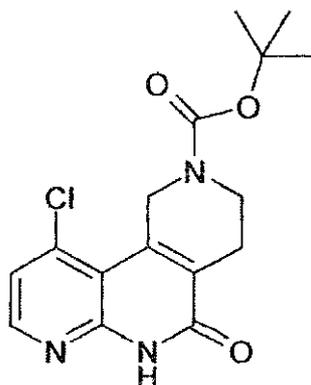
Ejemplo 22



Éster terc-butílico de ácido 4-cloro-9-oxo-5,8,9,10-tetrahidro-6H-1,7,10-triaza-fenantreno-7-carboxílico (22)

- 5 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+H=336, obs.=336). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1,44 (s, 9H), 3,29 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 7,36 (d, 1H), 8,38 (d, 1H).

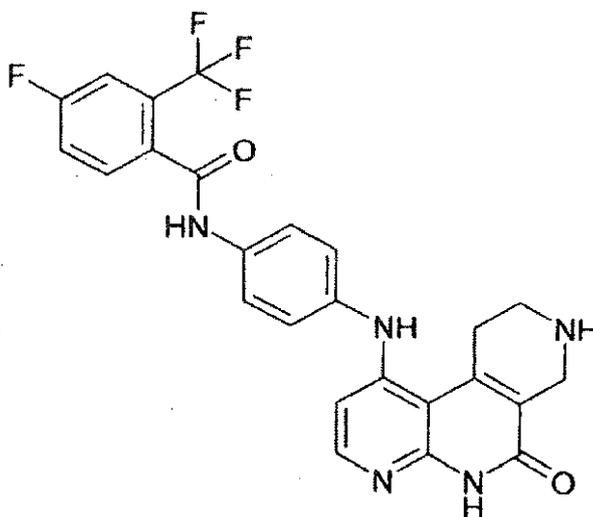
Ejemplo 23



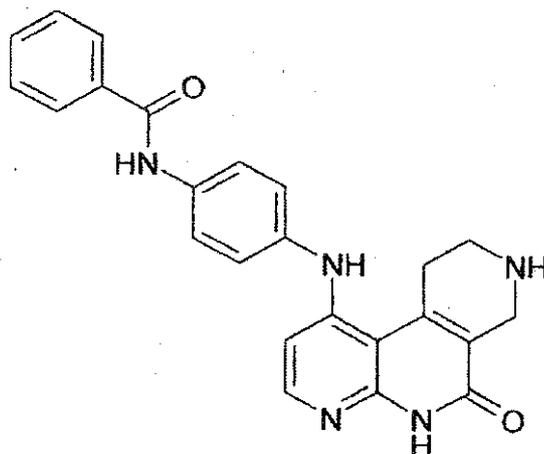
Éster terc-butílico de ácido 4-cloro-9-oxo-5,8,9,10-tetrahidro-5H-1,6,10-triaza-fenantreno-6-carboxílico (23)

- 10 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+H=336, obs.=336). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1,43 (s, 9H), 3,39 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 8,35 (d, 1H).

Ejemplo 24



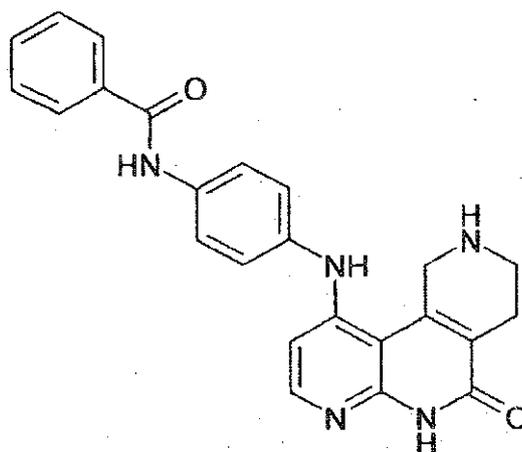
Ejemplo 27



N-[4-(9-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1,7,10-triaza-fenantren-4-ilamino)-fenil]-benzamida (27)

- 5 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (M+H=412, obs.=412). ^1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 3,31 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,78 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 9,06 (br, 2H), 10,28 (s, 1H).

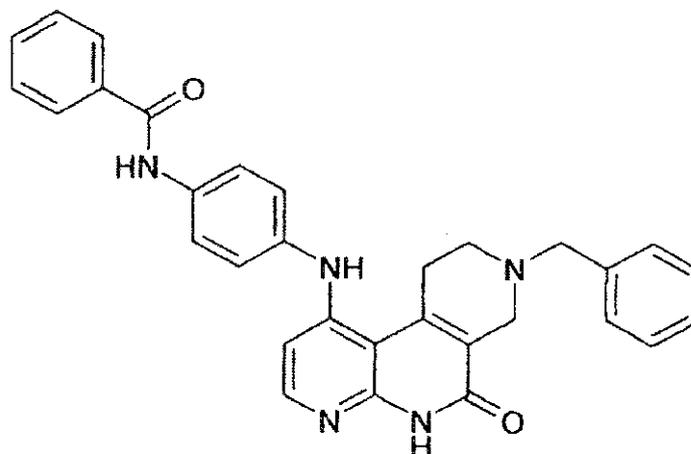
Ejemplo 28



N-[4-(9-Oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1,6,10-triaza-fenantren-4-ilamino)-fenil]-benzamida (28)

- 10 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (M+H=412, obs.=412). ^1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 3,35 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,57 (m, 4H), 7,77 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 9,01 (br, 2H), 10,16 (s, 1H).

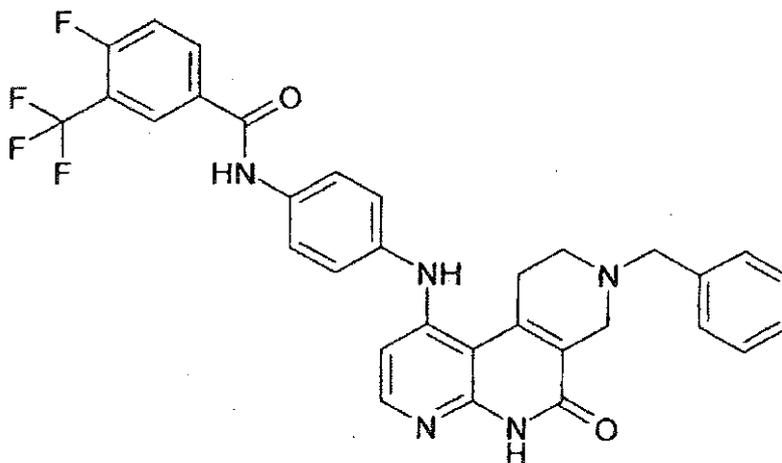
Ejemplo 29



N-[4-(7-Benzil-9-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1,7,10-triaza-fenantren-4-ilamino)-fenil]-benzamida (29)

5 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (M+H=502, obs.=502). ¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 3,27 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,59 (m, 7H), 7,79 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

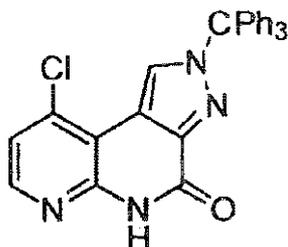
Ejemplo 30



10 4-Fluoro-N-[4-(7-benzil-9-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1,7,10-triaza-fenantren-4-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida (30)

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (M+H=588, obs.=588). ¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 3,27 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,51 (m, 7H), 7,67 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 10,59 (s, 1H).

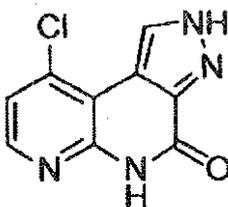
Ejemplo 31



9-Cloro-2-tritil-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (31)

- 5 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (1.165 mg, 2,36 mmol), 4-cloro-3-yodopiridin-2-amina (600 mg, 2,36 mmol), Pd(OAc)₂ (37 mg, 0,17 mmol) y S-phos (135 mg, 0,33 mmol) se colocaron en un tubo sellado de 20 ml. Se añadieron dioxano (2 ml) y K₂CO₃ acuoso (1,72 ml, 2,0 M), y la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró el precipitado. El precipitado se lavó con EtOAc, agua, y metanol para proporcionar 31 (828 mg, 76% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (M+Na=485, obs.=485).

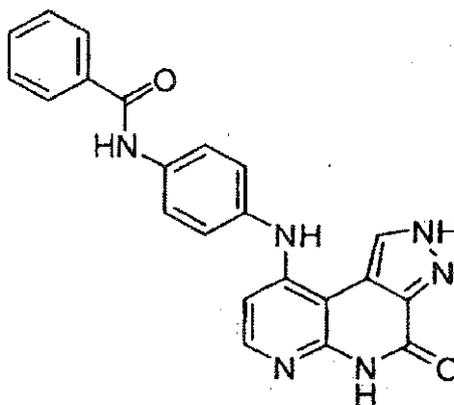
10 Ejemplo 32



9-Cloro-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (32)

- 15 A una suspensión o disolución del compuesto del Ejemplo 31 (800 mg, 1,73 mmol) en acetona (12 ml), se añadió HCl 4,0 M en dioxano (2,5 ml, 10,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 35°C. El precipitado resultante se filtró, y se lavó con acetona para proporcionar 32 (400 mg, 100% de rendimiento) en forma de un producto amarillo. LC-MS (M+H=221, obs.=221).

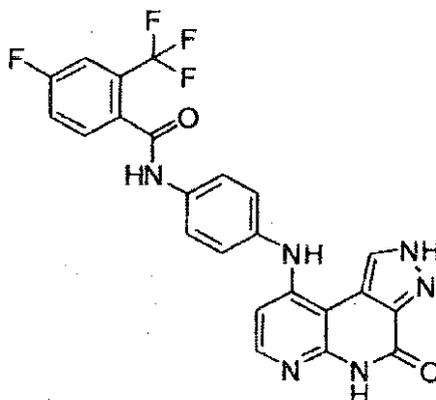
Ejemplo 33



N-(4-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftiridin-9-ilamino)fenil)benzamida (33)

- 20 Al compuesto del Ejemplo 31 (80 mg, 0,36 mmol), se añadieron N-(4-aminofenil)-benzamida (114 mg, 0,38 mmol), NMP (1 ml), y HCl 4,0 M en dioxano (90 µl, 0,36 mmol) a un recipiente de tubo cerrado. El tubo se colocó en el microondas a 130°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC para proporcionar 33 (11 mg, 6% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H=397, obs.=397).

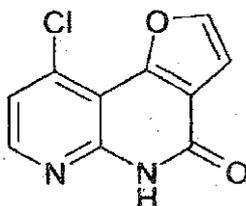
Ejemplo 34



4-Fluoro-N-(4-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftiridin-9-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (34)

5 El compuesto del Ejemplo 31 (300 mg, 1,36 mmol), N-(4-aminofenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida (425 mg, 1,43 mmol), y HCl (4,0 M en dioxano) (272 μ l, 2,72 mmol) se disolvieron en NMP (8,0 ml), y se agitó a 150°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en NaHCO₃ acuoso aq(100 ml). El precipitado resultante se filtró, y se secó a vacío para proporcionar 34 (450 mg) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H=483, obs.=483).

Ejemplo 35



10

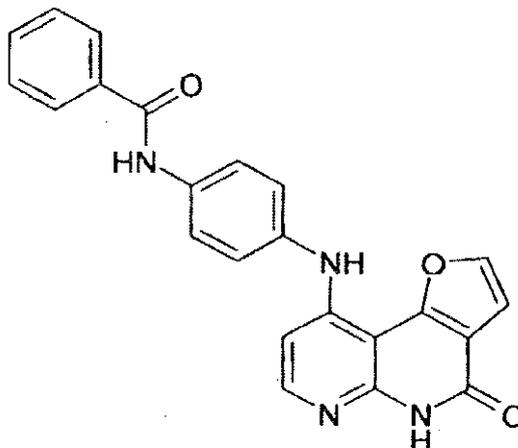
9-Cloro-5H-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona (35)

15 A una disolución de diisopropilamina (2,72 g, 3,77 ml, 26,9 mmol) en THF (50 ml) en argón se añadió cloruro de etilmagnesio (disolución 2M en THF, 12,8 ml, 25,6 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente en argón durante 24 h. Se añadió 3-furoato de etilo (1,8 g, 1,73 ml, 12,8 mmol) lentamente y la disolución coloreada se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de tributilestaño (10,8 g, 9,0 ml, 33,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en argón. La reacción se enfrió rápidamente por adición de disolución de NH₄Cl sat., se diluyó con H₂O, y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (0-10% EtOAc en heptano) para proporcionar el intermedio de estaño (2,36 g, 43%) en forma de un aceite amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,89 (t, J=7,30 Hz, 9H), 1,17 (t, J=2,15 Hz, 6H), 1,25-1,35 (m, 6H), 1,36 (t, J=7,13 Hz, 3H), 1,51-1,60 (m, 6H), 4,31 (q, J=7,13 Hz, 2H), 6,74 (d, J=1,71 Hz, 1H), 7,66 (d, J=1,76, 1H).

20

25 2-Amino-4-cloro-3-yodopiridina (1,0 g, 3,93 mmol), el intermedio de estaño de lo anterior (2,02 g, 4,72 mmol) y Pd(Ph₃)₄ (0,45 g, 0,39 mmol) se suspendieron en dioxano (10 ml) seco, y se calentó en un microondas (200 W de potencia, temperatura máx. de 150°C durante 3 horas. El precipitado que se formó se recogió por filtración y se secó para proporcionar 35 (234 mg, 27%) en forma de un sólido blanco. LC-MS (M+H=221, obs.=221). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,17 (d, J=2,00 Hz, 1H), 7,47 (d, J=5,32 Hz, 1H), 8,25 (d, J=2,00 Hz, 1H), 8,45 (d, J=5,27 Hz, 1H), 12,39 (s, 1H).

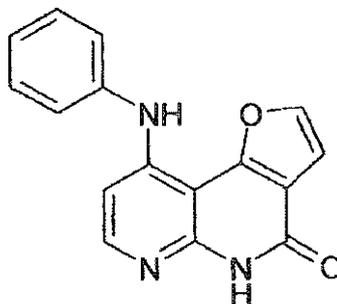
Ejemplo 36



N-[4-(4-Oxo-4,5-dihidro-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-9-ilamino)-fenil]-benzamida (36)

5 9-Cloro-5H-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona (80 mg, 0,36 mmol) y 4'-aminobenzamida (0,39 g, 1,81 mmol) se combinaron y calentaron en un microondas (250 W, 150°C) durante 1 hora. El material en bruto se absorbió sobre Celite y se purificó por cromatografía en sílice (0-10% de metanol en CH₂Cl₂) para proporcionar 36 (7 mg, 5%) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H=397, obs.=397). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,16 (s, 1H), 6,61-6,67 (m, 1H), 6,70 (d, J=5,86 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,12 (d, J=2,00 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,86 (d, J=8,83 Hz, 1H), 7,96 (s, 2H), 8,05-8,11 (m, 1H), 8,12 (d, J=2,00 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 11,82 (s, 1H).

10 Ejemplo 37

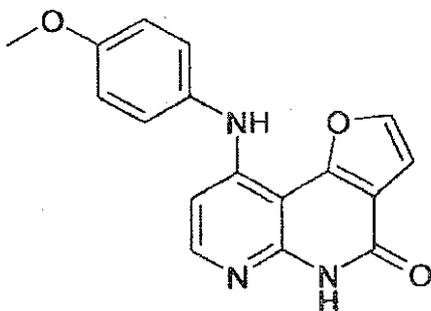


9-Fenilamino-5H-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona (37)

15 9-Cloro-5H-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona (80 mg, 0,36 mmol), anilina (0,51 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (17 mg, 0,02 mmol), X-phos (35 mg, 0,07 mmol), y K₂CO₃ (100 mg, 0,73 mmol) se combinaron en argón en t-butanol (3 ml) anhidro, y se calentaron a reflujo durante 16 h. La mezcla en bruto se diluyó con CH₂Cl₂ y MeOH, se absorbió sobre Celite, y se purificó por cromatografía sobre sílice (0-5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar 37 (20 mg, 20%) en forma de un sólido blanco. LC-MS (M+H=278, obs.=278). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,77 (d, J=5,81 Hz, 1H), 7,12 (d, J=2,05 Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 4H), 8,10 (d, J=5,81 Hz, 1H), 8,12 (d, J=2,00 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

20

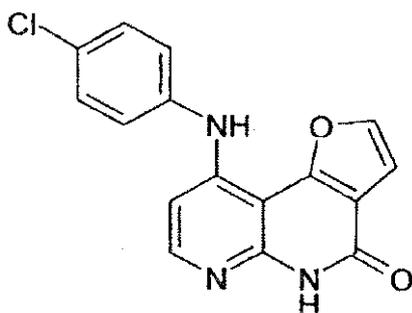
Ejemplo 38



9-(4-Metoxi-fenilamino)-5H-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona (38)

- 5 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 37 para proporcionar 38 (18% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (M+H=308, obs.=308) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,79 (s, 3H), 6,49 (d, J=5,91 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,11 (d, J=2,05 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 8,03 (d, J=5,86 Hz, 1H), 8,10 (d, J=2,05 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 11,79 (s, 1H).

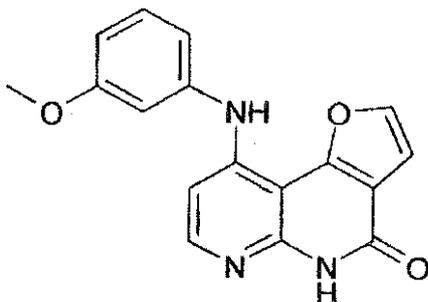
Ejemplo 39



10 9-(4-Cloro-fenilamino)-5H-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona (39)

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 37 para proporcionar 39 (12% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (M+H= 312, obs.=312). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,79 (d, J=5,81 Hz, 1H), 7,12 (d, J=2,00 Hz, 1H), 7,42 (d, J=6,64 Hz, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 8,13 (d, J=1,90 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 11,87 (br. s, 1H).

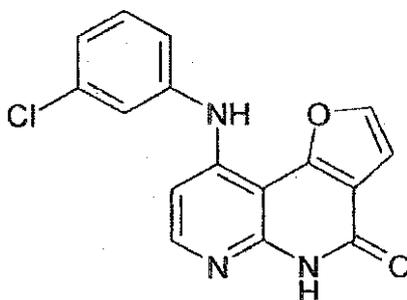
15 Ejemplo 40



9-(3-Metoxi-fenilamino)-5H-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona (40).

- 20 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 37 para proporcionar 40 (28% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (M+H= 308, obs.=308). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,77 (s, 3H), 6,73-6,80 (m, 1H), 6,85 (d, J=5,86 Hz, 1H), 6,99 (d, J=1,46 Hz, 2H), 7,12 (d, J=2,00 Hz, 1H), 7,29-7,37 (m, 1H), 8,11 (d, J=5,81 Hz, 1H), 8,13 (d, J=2,05 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

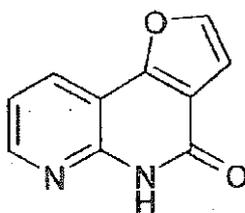
Ejemplo 41



9-(3-Cloro-fenilamino)-5H-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona (41)

5 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 37 para proporcionar 41 (18% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (M+H=312, obs.=312). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,88 (d, J=5,81 Hz, 1H), 7,12 (d, J=2,00 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J=7,78, 1,95, 1,10 Hz, 1H), 7,38 (d, J=1,85 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,86 Hz, 1H), 7,47 (t, J=1,98 Hz, 1H), 8,13 (d, J=2,00 Hz, 1H), 8,16 (d, J=5,81 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 11,90 (s, 1H),

Ejemplo 42



10

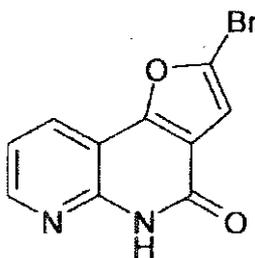
5H-Furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona (42)

15 Ácido 3-furoico (2,5 g, 22,3 mmol), cloruro de tionilo (7,22 ml, 0,0992 mol) y tolueno se combinaron y calentaron a 70°C durante 2,5 h. La mezcla se concentró, y a continuación se resuspendió en CH₂Cl₂ (44 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió 2-amino-3-bromopiridina (5,13 g, 29,6 mmol) y trietilamina (3,07 g, 30,3 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió rápidamente con HCl al 5% (40 ml), y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con heptano/EtOAc (7/3) para proporcionar (3-bromo-piridin-2-il)-furan-3-carbonil)amida del ácido furan-3-carboxílico (1,14 g) en forma de un sólido amarillo.

20 (3-Bromo-piridin-2-il)-furan-3-carbonil)amida del ácido furan-3-carboxílico (180 mg, 0,50 mmol), trisfenilfosfinapaladio (58 mg, 0,05 mmol), acetato de potasio (75 mg, 0,77 mmol) y dimetilacetamida (4 ml) se combinaron en un tubo de microondas de 10 ml y se calentaron a 140°C y 300 W durante 30 minutos. La mezcla se vertió en salmuera:agua 1:1 (15 ml) y se extrajo con éter (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con heptano:EtOAc (1:1) para proporcionar 42. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,11 (d), 7,34 (dd), 8,16 (d), 8,33 (s), 8,55 (dd), 12,12 (br. s)

25

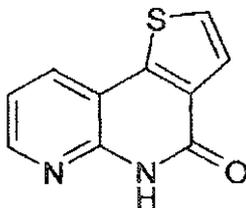
Ejemplo 43



2-Bromo-5H-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona (43)

5H-Furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona (1,67 mg, 0,897 mmol), NBS (160 mg, 0,897 mmol) y DMF (2,6 ml) se combinaron y calentaron a 60°C durante 1,5 h. La reacción se vertió en H₂O (20 ml). El precipitado resultante se filtró, y se lavó con H₂O, y se secó a vacío para proporcionar 43 (183 mg, 77% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,28 (s), 7,34 (dd), 8,33 (dt), 8,56 (dd), 12,25 (s).

5 Ejemplo 44



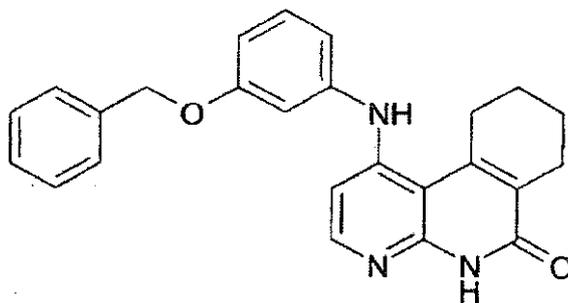
5H-Tieno[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona (44)

10 2-Amino-3-bromopiridina (25 mg, 14,4 mmol) y anhídrido acético se combinaron, y agitaron a 125°C durante 12 h, y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se redisolvió en éter (300 ml), y se extrajo con NaOH 2N (5x100 ml). El pH de los extractos acuosos se ajustó a pH=7 con HCl concentrado, y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (5x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y concentraron para proporcionar N-(3-bromo-piridin-2-il)acetamida (72% de rendimiento) en forma de un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,44 (s), 6,95 (dd), 7,87 (dd), 7,96 (br. s), 8,34 (dd).

15 Hidruro de sodio (60%, 2,96 g, 0,0741 mol) se añadió porción a porción en nitrógeno a una disolución de N-(3-bromo-piridin-2-il)acetamida (12,25 g, 0,057 mol) en THF (100 ml). Cuando cesó el desprendimiento de hidrógeno, se añadió cloruro de tiofeno-3-carbonilo (10,9 g, 0,0741 moles en THF (25 ml) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió rápidamente con H₂O (100 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con heptano:EtOAc (7:3) para proporcionar acetil-(3-bromo-piridina-2-il)amida del ácido tiofeno-3-carboxílico (13,4 g, 72% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 2,59 (s), 7,14-7,20 (m), 7,20-7,25 (m), 7,67 (dd), 7,95 (dd), 8,46 (dd). LC/MS(M+1) 325.

25 Acetil-(3-bromo-piridina-2-il)amida del ácido tiofeno-3-carboxílico (1,05 g, 3,22 mmol), trisfenilfosfinapaladio (0,373 g, 0,32 mmol), acetato de potasio (0,48 g, 4,84 mmol) y dimetilacetamida (32 ml) se combinaron y calentaron a 100°C durante 12 h, a continuación a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se vertió en salmuera:agua 1:1 (50 ml) y se extrajo con éter (4x25 ml). La porción orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró a presión reducida. Se trituró con MeOH, y a continuación con acetonitrilo caliente para dar 44 puro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,30 (dd), 7,62 (d), 7,87 (d), 8,32 (dd), 8,51 (dd), 12,11 (br. S).

Ejemplo 45

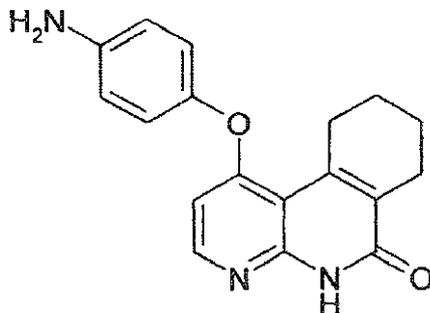


30

1-(3-Benziloxi-fenilamino)-7,8,9,10-tetrahidro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (45)

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 4 para proporcionar 45 (52% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H=398, obs.=398).

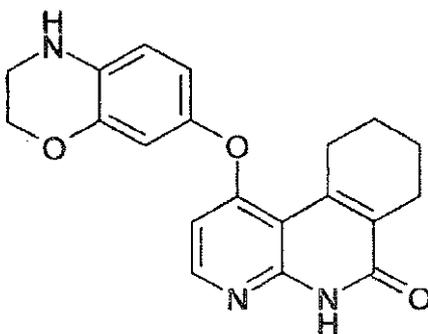
Ejemplo 46



1-(4-Amino-fenoxi)-7,8,9,10-tetrahidro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (46)

5 El compuesto del Ejemplo 3 (500 mg, 2,13 mmol), 4-aminofenol (465 mg, 4,26 mmol), y carbonato de cesio (2,77 g, 8,52 mmol) se suspendieron en DMF (20,0 ml), y se agitaron durante 30 minutos a 120°C en un microondas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, y el precipitado resultante se filtró. El precipitado se trituró con MeOH, se filtró, y se secó a vacío para proporcionar 46 (350 mg, 54% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H=308, obs.=308).

Ejemplo 47

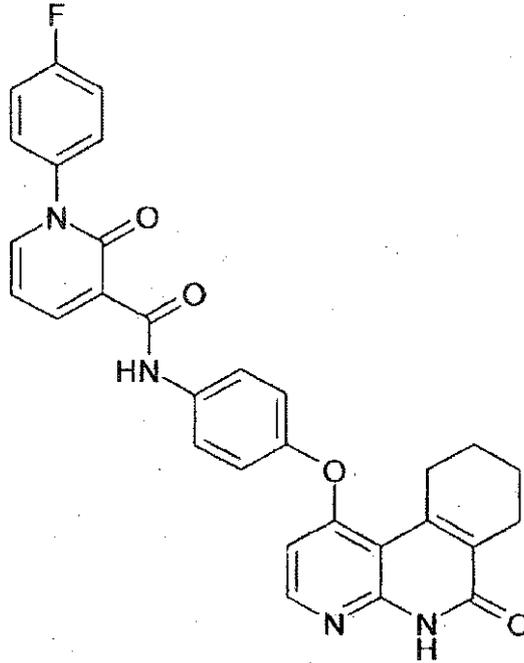


10

1-(3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi)-7,8,9,10-tetrahidro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (47)

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 46 para proporcionar 47 (65% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H=350, obs.=350).

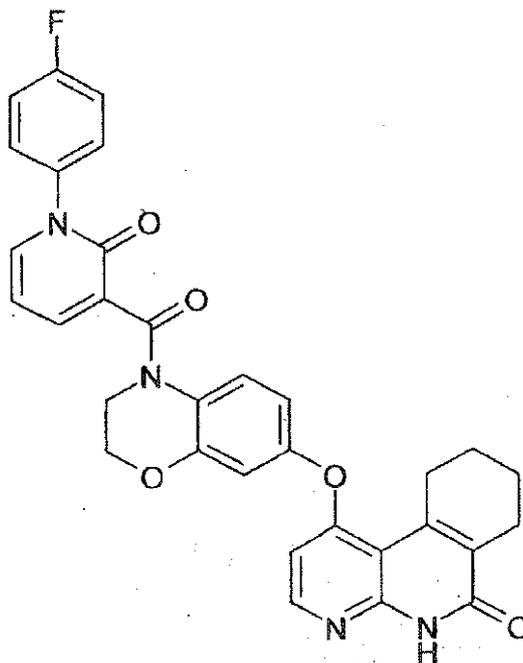
Ejemplo 48



[4-(6-Oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico (48).

- 5 El compuesto del Ejemplo 46 (40 mg, 0,13 mmol), ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridino-3-carboxílico (45 mg, 0,20 mmol), DIEA (0,06 ml, 0,39 mmol), y Bop-Cl (66 mg, 0,26 mmol) se suspendieron en dioxano (2,0 ml), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/H₂O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H₂O, y se secó a vacío para proporcionar 48 (45 mg, 66% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H=523, obs.=523).

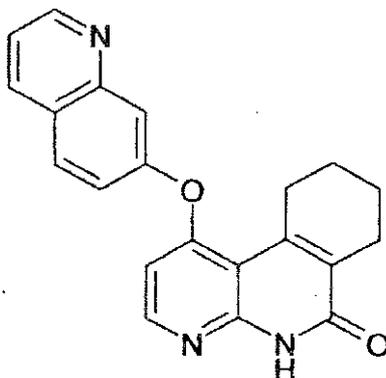
10 Ejemplo 49



1-{4-[1-(4-Fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonil]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi}-7,8,9,10-tetrahidro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (49)

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 48 para proporcionar 49 (51% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H=565, obs.=565).

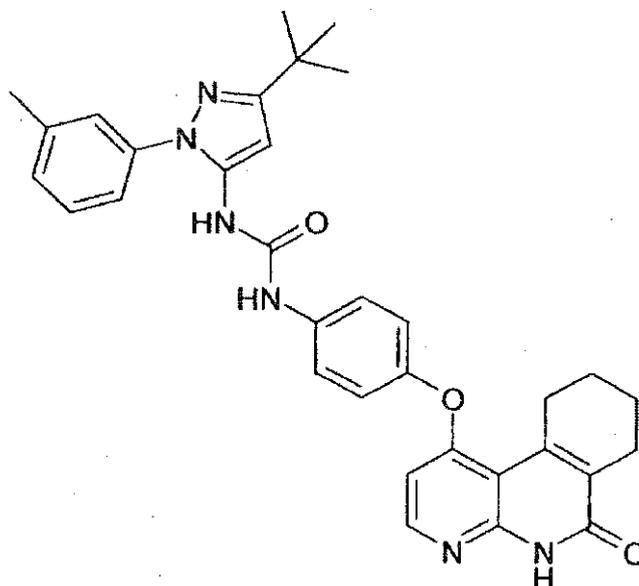
5 Ejemplo 50



1-(Quinolin-7-iloxi)-7,8,9,10-tetrahidro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50)

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 46 para proporcionar 50 (5% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H=344, obs.=344).

10 Ejemplo 51

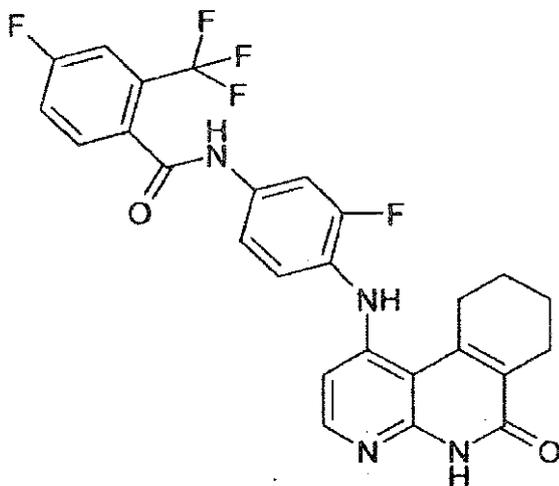


1-(5-terc-Butil-2-m-tolil)-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-urea (51)

15 El compuesto del Ejemplo 46 (50 mg, 0,16 mmol), éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido (5-terc-butil-2-m-tolil)-2H-pirazol-3-il)carbámico (79 mg, 0,20 mmol), y DIEA (0,08 ml, 0,49 mmol) se suspendieron en DMSO (2,0 ml), y se agitaron durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/H₂O, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 25 a 100% de EtOAc en hexanos para proporcionar 51 (23 mg, 25% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H=563, obs.=563).

20

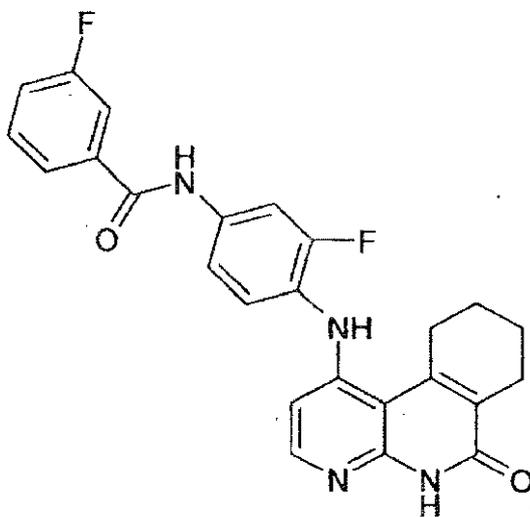
Ejemplo 52



4-Fluoro-N-[3-fluoro-4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida

5 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (515 (M+H)). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,6956 (m, 4H), 2,5071 (m, 2H), 3,2031 (m, 2H), 6,3589 (m, 1H), 7,2997 (m, 2H), 7,7475 (m, 2H), 7,8153 (m, 2H), 8,0407 (m, 1H), 8,6588 (s, 1H), 10,6704 (s, 1H).

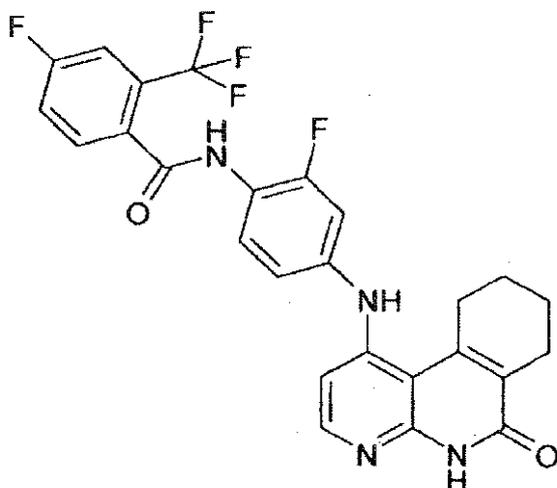
Ejemplo 53



3-Fluoro-N-[3-fluoro-4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida

10 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (515(M+H)). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,7002 (m, 4H), 2,5071 (m, 2H), 3,2131 (m, 2H), 6,3989 (m, 1H), 7,2997 (m, 2H), 7,7754 (m, 4H), 7,8153 (m, 2H), 8,0407 (m, 1H), 10,2162 (s, 1H), 10,5404 (s, 1H).

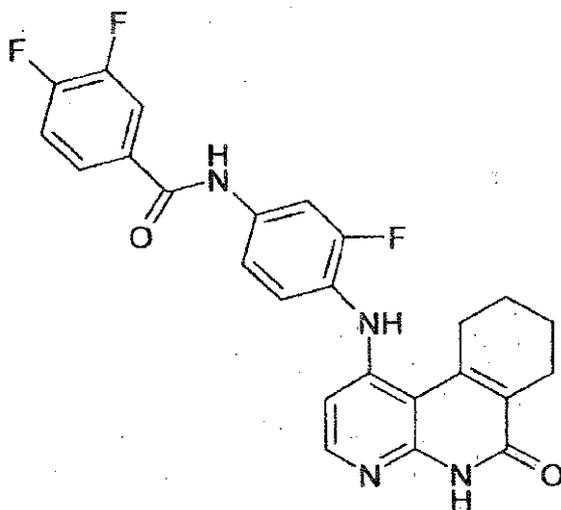
Ejemplo 54



4-Fluoro-N-[2-fluoro-4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida

- 5 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (515 (M+H)). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,6389 (m, 2H), 1,7112 (m, 2H), 2,5016 (m, 2H), 3,1131 (m, 2H), 6,9608 (m, 1H), 7,2997 (m, 2H), 7,6834 (m, 2H), 7,7953 (m, 2H), 8,1249 (m, 1H), 8,7188 (s, 1H), 10,3522 (s, 1H).

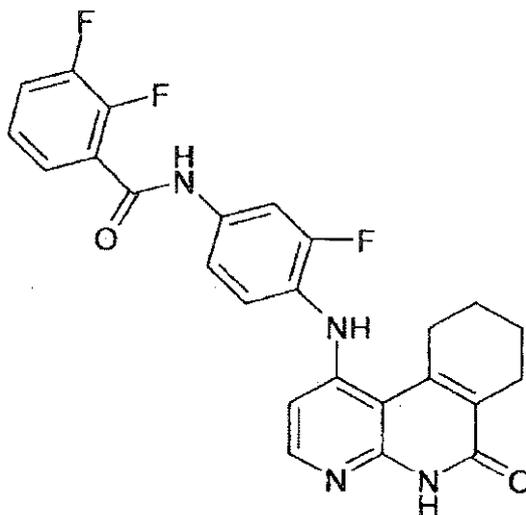
Ejemplo 55



3,4-Difluoro-N-[3-fluoro-4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-1-benzamida

- 10 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (465 (M+H)). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,6746 (m, 2H), 1,7378 (m, 2H), 2,5355 (m, 2H), 3,2077 (m, 2H), 7,5552 (m, 1H), 7,6514 (m, 2H), 7,8435 (m, 3H), 8,0607 (m, 2H), 10,2304 (s, 1H), 10,5399 (s, 1H).

Ejemplo 56



2,3-Difluoro-N-[3-fluoro-4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahydrobenzo[c][1,8]naphiridin-1-ilamino)-fenil]-1-benzamida

5 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 5. LC-MS (465 (M+H)). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,6665 (m, 4H), 2,5355 (m, 2H), 3,1903 (m, 2H), 6,3756 (m, 1H), 7,3327 (m, 2H), 7,4948 (m, 2H), 7,5435 (m, 1H), 7,8061 (m, 1H), 8,0167 (m, 2H), 8,1325 (s, 1H), 10,8161 (s, 1H).

VII. Datos biológicos:

10 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención se determinó por ensayos in vitro. Típicamente, un cultivo de las células se combinó con un compuesto según la invención a varias concentraciones durante un periodo de tiempo que era suficiente para permitir que los agentes activos indujeran la muerte celular o inhibieran la migración, usualmente entre alrededor de una hora y una semana. El ensayo in vitro se llevó a cabo usando células cultivadas de una muestra de biopsia. Las células viables que quedan después del tratamiento se contaron a continuación.

Ensayos

15 Los compuestos de Fórmula (i) a (v) descritos en los ejemplos se ensayaron por medio de los ensayos dados a continuación y se encontró que tenían actividad inhibidora de la quinasa. Se conocen otros ensayos por la bibliografía y se podrían realizar fácilmente por el experto en la técnica (véase, por ejemplo, Dhanabal et al., Cancer Res. 59: 189-197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38:327-248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia et al., In Vitro 18:538-549).

20

La siguiente Tabla 2 muestra concentraciones IC₃₀ en nM para compuestos de la invención:

Tabla 2:

Compuesto Número	Aurora A IC50 (nM)
51	"+"
50	
49	"+"
48	"+"

47	"+"
46	"+"
45	
31	"+"
34	"+++"
33	"++"
32	

25	"+"
26	"++"
27	"+"
28	"+"
22	
23	
24	"++"

12	"++"
13	"+++"
11	"+++"
10	"+++"
9	"+++"
8	"+++"
7	"+++"

30	"++"
29	"+"
6	"+++"
3	
5	"++"
36	"++"
37	"+"

39	"+"
40	"+"
41	
35	
38	"+"
52	"+++"
53	"+++"

54	"+++"
55	"+++"
56	"+++"

en las que "+" = 101-1.000 nM

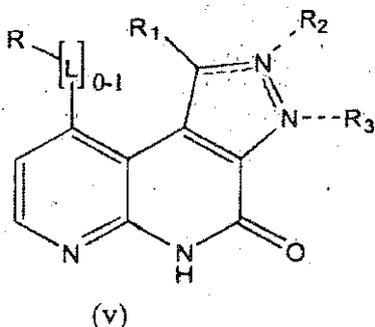
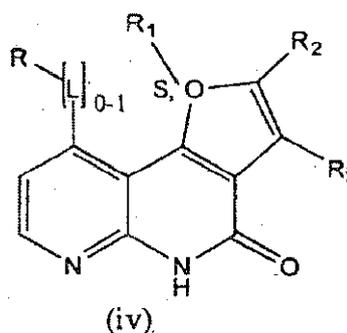
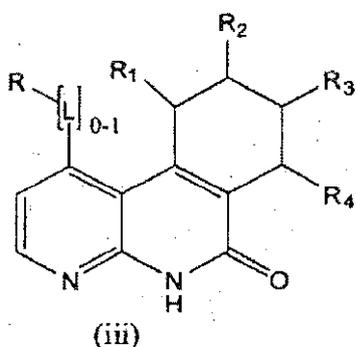
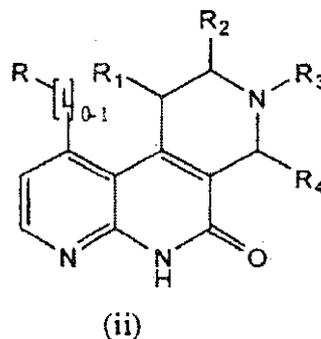
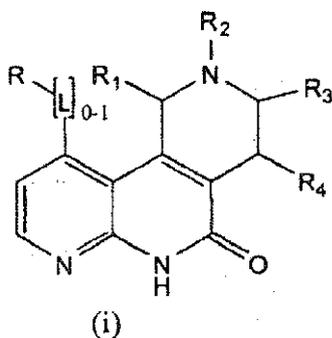
"++" = 11-100 nM

"+++" = 1-10 nM

- 5 Se entiende a la vista de las enseñanzas de esta invención para uno de experiencia media en la técnica que se pueden hacer en ella ciertos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula (i), (ii), (iii), (iv) o (v):



5 en las que

L es NR', O, CR'R', S, o está ausente;

10 R es halo, CN; NO₂; alquilo de C₁-C₆, CF₃; arilo, heteroarilo, aralquilo, alcarilo, heteroalquilo, o carbociclo; C(=O)OR'; alquil-C(=O)-; -C(=O)arilo; aril-NH-C(=O)-aril-; aril-C(=O)-NH-aril-; aril-NH-C(=O)-heteroarilo; heteroaril-NH-C(=O)-heteroarilo; heteroaril-NH-C(=O)-arilo; -C(=O)NH-arilo; aril-C(=O)-; OR', R'-SO₂-, SO₂-R'; SR'; R'-NH-C(=O)-; alquil-O-C(=O)-; R'-alquil-; R'-C(=O)-; NR'R'; cualquiera de los cuales puede estar sustituido; o está ausente.

R' es H; alquilo; haloalquilo; alquilhalo; carbociclo; arilo; heteroarilo, tritilo, heteroalquilo, o éster de ácido carboxílico, cualquiera de los cuales puede estar sustituido adicionalmente;

R₁-R₄ es H, halo, C-R', NR'R', o OR';

----- denota la presencia o ausencia de un doble enlace;

15 arilo, heteroarilo o carbociclo opcionalmente pueden estar sustituidos o sin sustituir, y pueden ser una estructura anular mono-, bi- o tri-cíclica en cualquier combinación de arilo, heteroarilo, y/o anillos carbocíclicos; y

uno de sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que L es NH y R es aril-C(=O)-NH-aril-, en el que cada uno de los restos arilo puede estar sin substituir o mono- o di-substituido independientemente con halo o CF₃.
3. El compuesto de la reivindicación 1, fórmula (iii), en el que L es NH y R es aril-C(=O)-NH-aril-, en el que cada uno de los restos arilo puede estar sin substituir o mono- o di-substituido independientemente con halo o CF₃.
- 5 4. El compuesto de la reivindicación 2 o 3, en el que halo es flúor.
5. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- Éster etílico de ácido trifluorometanosulfoniloxi-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,3-dioxaborolan-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo;
- 1-Cloro-7,8,9,10-tetrahidro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona;
- 10 1-(5-Cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-7,8,9,10-tetrahidro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona;
- N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenczo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida;
- 4-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenczo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-1-benzamida;
- 2,3-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenczo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-1-benzamida;
- 3,4-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenczo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-1-benzamida;
- 15 3,5-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenczo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-1-benzamida;
- 4-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenczo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-1-benzamida;
- 2-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenczo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida;
- 3,5-Dicloro-N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenczo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-1-benzamida;
- 2,6-Dicloro-N-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenczo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-1-benzamida;
- 20 Éster 1-tercbutílico y 3-etílico de ácido 4-trifluorometanosulfoniloxi-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxílico;
- Éster 1-tercbutílico y 4-etílico de ácido 5-trifluorometanosulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridina-1,4-dicarboxílico;
- Éster etílico de ácido 1-bencil-4-trifluorometanosulfoniloxi-1,2,5,6-tetrahidro-piridina-3-carboxílico;
- Éster etílico de ácido 1-bencil-5-trifluorometanosulfoniloxi-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-4-carboxílico;
- 25 Éster 1-terc-butílico y 3-etílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3]dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-2H-piridina-1,3-dicarboxílico;
- Éster 1-terc-butílico y 4-etílico de ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1,4-dicarboxílico;
- Éster etílico de ácido 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2,5,6-tetrahidro-piridina-3-carboxílico
- Éster etílico de ácido 1-bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-4-carboxílico;
- 30 Éster terc-butílico de ácido 4-cloro-9-oxo-5,8,9,10-tetrahidro-6H-1,7,10-triaza-fenantreno-7-carboxílico;
- Éster terc-butílico de ácido 4-cloro-9-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-5H-1,6,10-triaza-fenantreno-6-carboxílico;
- 4-Fluoro-N-[4-(9-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1,7,10-triaza-fenantren-4-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida;
- 3,4-Difluoro-N-[4-(9-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1,7,10-triaza-fenantren-4-ilamino)-fenil]-benzamida;
- N-[4-(9-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1,7,10-triaza-fenantren-4-ilamino)-fenil]-benzamida;
- 35 N-[4-(7-Bencil-9-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1,7,10-triaza-fenantren-4-ilamino)-fenil]-benzamida;
- 4-Fluoro-N-[4-(7-bencil-9-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1,7,10-triaza-fenantren-4-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida;
- 9-Cloro-2-tritil-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona;
- 9-cloro-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona;

- N-(4-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftiridin-9-ilamino)fenil)benzamida;
 4-fluoro-N-(4-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-c][1,8]naftiridin-9-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida;
 9-Cloro-5H-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona;
 N-[4-(4-Oxo-4,5-dihidro-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-9-ilamino)-fenil]-benzamida;
- 5 9-Fenilamino-5H-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona;
 9-(4-metoxi-fenilamino)-5H-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona;
 9-(4-Cloro-fenilamino)-5H-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona;
 9-(3-Metoxi-fenilamino)-5H-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona;
 9-(3-Cloro-fenilamino)-5H-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona;
- 10 5H-Furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona;
 2-Bromo-5H-furo[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona;
 5H-Tieno[3,2-c][1,8]naftiridin-4-ona;
 1-(3-Benciloxi-fenilamino)-7,8,9,10-tetrahidro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona;
 1-(4-Amino-fenoxi)-7,8,9,10-tetrahidro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona;
- 15 1-(3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi)-7,8,9,10-tetrahidro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona;
 [4-(6-Oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico;
 1-{4-[1-(4-Fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonil]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi}-7,8,9,10-tetrahidro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona;
- 20 1-(Quinolin-7-iloxi)-7,8,9,10-tetrahidro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona;
 1-(5-terc-Butil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-urea;
 4-Fluoro-N-[3-fluoro-4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida;
 3-Fluoro-N-[3-fluoro-4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-benzamida;
- 25 4-Fluoro-N-[2-fluoro-4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida;
 3,4-Difluoro-N-[3-fluoro-4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-1-benzamida; y
 2,3-Difluoro-N-[3-fluoro-4-(6-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-1-benzamida.
- 30 6. Una composición farmacéutica o medicamento que comprende un compuesto de una o más de las reivindicaciones 1-5 o uno de sus solvatos, sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, o cualquiera de sus mezclas, y un vehículo, excipiente, adyuvante y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y una de sus sales, solvatos, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, o cualquiera de sus mezclas, para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un huésped provocada por la sobreexpresión o actividad anormal de la transducción de la señal de una proteína quinasa.
- 35 8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad que se mejora o previene por inhibición de una proteína quinasa.
9. El compuesto según la reivindicación 8, en el que la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste en Aurora A quinasa, Aurora B quinasa, Aurora C quinasa, Lyk, Lyn, Yes, LimK, Fyn, Src, KDR, Met, Ron, Axl, Flt-3, y FGFR38.
- 40 10. El compuesto según la reivindicación 7, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en angiogénesis, cáncer, formación, crecimiento y propagación de tumores, arterioesclerosis, enfermedades oculares, tales como degeneración macular inducida por la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética,

enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, curación de heridas, rechazo de trasplantes, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes y enfermedades vasculares e inmunes.

11. El compuesto según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es cáncer.
- 5 12. El compuesto según la reivindicación 11, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en melanoma, linfoma, leucemia, cáncer de colon, colorectal, de pecho, pulmón, riñón, pancreático, renal, del CNS, estómago, ovario, próstata y cervical.
13. Un kit que consiste en dos envases separados de:
 - 10 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de una o más de las reivindicaciones 1-5 o uno de sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y
 - (b) una cantidad efectiva de un segundo ingrediente activo del medicamento.