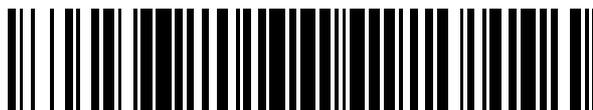


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 778**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2012 PCT/US2012/025834**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2012 WO12118632**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2012 E 12752321 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2680886**

54 Título: **Compuestos de quinolina sustituida**

30 Prioridad:

28.02.2011 US 201161447104 P

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

23.11.2016

73 Titular/es:

CALITOR SCIENCES, LLC (50.0%)

107 S Via El Toro

Newbury Park, CA 91320, US y

SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

XI, NING

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 590 778 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

Compuestos de quinolina sustituida

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de quinolina sustituida, y sales de los mismos, que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cánceres, en mamíferos. En particular, la invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de la proteína tirosina quinasa, dando como resultado la inhibición de la señalización inter y/o intracelular. La presente invención también se refiere a un método de uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

A partir del documento US 2010/0093727 A1 se conocen compuestos que inhiben la actividad de la proteína tirosina quinasa, que portan al menos un sustituyente R¹ en el resto de quinolona, con R¹ incluyendo hidroxiciclopropilalcoxi e hidroxihaloalcoxi.

Antecedentes de la invención

Las proteínas quinasas representan una gran familia de proteínas que desempeñan un papel fundamental en la regulación de una gran diversidad de procesos celulares. A través de la regulación de una matriz de rutas de señalización, las proteínas quinasas controlan el metabolismo celular, progresión del ciclo celular, proliferación celular y muerte, diferenciación y supervivencia celular. Existen más de 500 quinasas en el quinoma humano, y se ha mostrado o se ha propuesto que más de 150 de estas están implicadas en el inicio y/o progresión de diversas enfermedades humanas incluyendo enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas y cáncer.

Un listado parcial de tales quinasas incluye abl, AATK, ALK, Akt, Axl, bmx, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, csk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, DDR1, DDR2, EPHA, EPHB, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FER, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSG2, GSK, Hck, ILK, INSR, IRAK4, ITK, IGF-1R, INS-R, Jak, KSR1, KDR, LMTK2, LMTK3, LTK, Lck, Lyn, MATK, MERTK, MLTK, MST1R, MUSK, NPR1, NTRK, MEK, MER, PLK4, PTK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, RET, ROR1, ROR2, RYK, ros, Ron, SGK493, SRC, SRMS, STYK1, SYK, TEC, TEK, TEX14, TNK1, TNK2, TNNI3K, TXK, TYK2, Tyro-3, tie, tie2, TRK, Yes, y Zap70.

Las proteínas tirosina quinasas son una subclase de proteína quinasa. También se pueden clasificar como quinasas receptoras (por ejemplo, Axl, VEGFR, c-Met (HGFR), EGFR, PDGFR, y FGFR) o no receptoras (por ejemplo, c-src y bcr-abl) de factor de crecimiento. Las tirosina quinasas receptoras son proteínas transmembrana que poseen un dominio de unión extracelular para factores de crecimiento, un dominio transmembrana, y una parte intracelular funciona como una quinasa para fosforilar un resto de tirosina específico en proteínas. La expresión o actividad anómala de las proteínas quinasas se ha implicado directamente en la patogénesis de cánceres humanos cánceres humanos de miriada.

La angiogénesis, la formación de nuevos capilares a partir de vasos sanguíneos preexistentes, es un proceso necesario para el desarrollo de órganos durante la embriogénesis y es fundamental para el ciclo reproductor femenino, inflamación, y curación de heridas en el adulto. Se sabe que ciertas enfermedades están asociadas con la angiogénesis desregulada, por ejemplo neovascularización ocular, tales como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, tal como una enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática, especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide), u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o post-trasplante, endometriosis, y enfermedades neoplásicas, por ejemplo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias). Los tumores sólidos, en particular, dependen de la angiogénesis para crecer más allá de un cierto tamaño crítico mediante inducción de nuevos capilares que brotan de los vasos sanguíneos existentes para asegurar su nutrición, suministro de oxígeno, y retirada de residuos. Además, la angiogénesis también estimula la metástasis de células tumorales a otros sitios.

El crecimiento y la maduración de nuevos vasos son altamente complejos y procesos coordinados, que requieren la estimulación con una serie de factores de crecimiento, pero la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) a menudo representa una etapa limitante de la tasa fundamental en la angiogénesis fisiológica y en la angiogénesis patológica. El VEGF se une y activa la tirosina quinasa receptora, VEGFR. En seres humanos se han identificado tres isoformas de VEGFR: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) y VEGFR-3 (Flt-4). El VEGFR-2 media la mayoría de las respuestas celulares para VEGF, en particular sus efectos mitogénicos y angiogénicos. Se cree que VEGFR-1 modula la señalización de VEGFR-2 o que actúa como un receptor de placebo/señuelo para secuestrar VEGF lejos de VEGFR-2. La expresión de VEGFR-1 también se regula de forma positiva mediante hipoxia, en un mecanismo similar a VEGF, a través de HIF-1; sus funciones pueden variar dependiendo del tipo celular y etapa de desarrollo. (Stuttfield E, Ballmer-Hofer K (septiembre de 2009). "Structure and function of VEGF

receptors". IUBMB Life 61 (9): 915-22.)

Dado que VEGFR-2 es el mediador principal de la mitogénesis supervivencia de células endoteliales vasculares (EC), así como de la angiogénesis y la permeabilidad microvascular, se espera que la inhibición directa de la actividad de quinasa de VEGFR-2 dé como resultado la reducción de la angiogénesis y la supresión del crecimiento tumoral. Además, la inhibición de la dirección de VEGFR-2 a las células endoteliales hospedadoras genéticamente más estables, en lugar de tejidos tumorales lábiles, puede disminuir la oportunidad de desarrollo de resistencia. Se ha mostrado que varios agentes que dirigen la señalización de VEGFR, administrados ya sea como agentes individuales o en combinación con quimioterapia, benefician a los pacientes con neoplasias en estado avanzado. ("VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumor activity". Nature Reviews Cancer, 2008, 8, 579; "Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development". Nature Reviews Drug Discovery, 2007, 6, 734; "Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery?" Nature Reviews Drug Discovery, 2007, 6, 273).

c-Met, también denominado receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR), se expresa predominantemente de células epiteliales pero también se ha identificado en células endoteliales, mioblastos, células hematopoyéticas y neuronas motoras. El ligando natural para c-Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor de dispersión (SF). Tanto en embriones como en adultos, el c-Met activado estimula un programa morfogénico, conocido como crecimiento invasivo, que induce la difusión celular, la interrupción de contactos intercelulares, y la migración de células hacia sus alrededores. ("From Tpr-Met to Met, tumorigenesis and tubes". Oncogene 2007, 26, 1276; "Met Receptor Tyrosina Kinase as a Therapeutic Anticancer Target". Cancer Letter, 2009, 280, 1-14).

Una amplia diversidad de neoplasias humanas presentan estimulación, sobreexpresión o mutación de c-Met sostenidas, incluyendo carcinomas de mama, hígado, pulmón, ovario, riñón, tiroides, colon, renal, glioblastomas, y próstata, etc. c-Met también está implicado en aterosclerosis y fibrosis pulmonar. El crecimiento invasivo de ciertas células cancerosas aumenta de forma radical mediante interacciones del estroma tumoral que implican a la ruta de HGF/c-Met. Por lo tanto, una amplia evidencia de que la señalización de c-Met está implicada en la progresión y difusión de varios cánceres y un aumento de la comprensión de su papel en la enfermedad han generado un interés considerable en c-Met como dianas principales en el desarrollo de fármacos para el cáncer. ("Molecular cancer therapy: can our expectation be MET". Euro. J. Cancer, 2008, 44, 641-651; "Targeting the c-Met Signaling Pathway in Cancer". Clin. Cancer Res. 2006, 12, 3657). En la actualidad hay algunos agentes de dirección de la ruta de señalización de c-Met e investigación clínica. ("Novel Therapeutic Inhibitors of the c-Met Signaling Pathway in Cancer". Clinical Cancer Research, 2009, 15, 2207). "Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience". Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 504).

Axl pertenece a la subfamilia de tirosina quinazas receptoras (RTK) que también incluye Tyro3 y Mer (TAM). Los receptores de TAM se caracterizan por una combinación de dos dominios de tipo inmunoglobulina y repeticiones del tipo III de fibronectina dual en la región extracelular y un dominio de quinasa citoplasmática. Los ligandos para receptores de TAM son Gas6 (6 específico para detención del crecimiento) y la proteína S, dos proteínas dependientes de la vitamina K que presentan un 43 % de identidad de secuencia de aminoácidos y comparten estructuras de dominio similares ("The anticoagulation factor protein S and its relative, Gas6, are ligands for the Tyro3/Axl family of receptor tyrosine kinases". Cell, 1995, 80, 661-670; "Axl receptor tyrosine kinase stimulated by the vitamin K-dependent protein encoded by growth-arrest-specific gene 6". Nature, 1995, 373, 623-626).

La evidencia adecuada apoya el papel del sistema Gas6/Axl en la conducción del crecimiento y supervivencia celulares en células normales y cancerosas (TAM receptor tyrosine kinases: biologic functions, signaling, and potential therapeutic targeting in human cancer Adv Cancer Res 2008, 100, 35 - 83). La sobreexpresión y la señalización de Axl se ha implicado en varias neoplasias humanas, tales como cáncer de colon, mama, glioma, tiroides, gástrico, melanoma, pulmón, y en carcinoma de células renales (RCC). Un papel más detallado de la biología de Axl se ha demostrado en el glioma, en el que la pérdida de señalización de Axl disminuía el crecimiento tumoral del glioma, y en el cáncer de mama, en el que Axl conduce la migración celular, formación de tubos, neovascularización, y crecimiento tumoral. Se ha mostrado que Axl desempeña múltiples papeles en la tumorigenesis y que los anticuerpos terapéuticos frente a Axl pueden bloquear algunas funciones de Axl no solamente en células tumorales malignas sino también en el estroma tumoral. El efecto aditivo de la inhibición de Axl con anti-VEGF sugiere que el bloqueo de la función de Axl podría ser un enfoque eficaz para mejorar la terapia antiangiogénica. ("Axl as a potential therapeutic target in cancer: role of Axl in tumor growth, metastasis and angiogenesis". Oncogene, 2009, 28, 3442-3455; "TAM Receptor Tyrosine Kinases: Biologic Functions, Signaling, and Potential Therapeutic Targeting in Human Cancer". Adv Cancer Res. 2008, 100, 35-83).

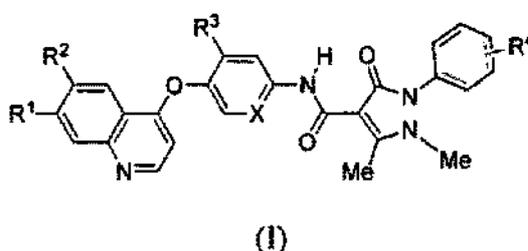
Se sabe ampliamente que las células cancerosas usan múltiples mecanismos para evadir los procesos celulares estrictamente regulados tales como proliferación, apoptosis y senescencia. Por lo tanto, la mayoría de los tumores puede escapar de la inhibición de una sola quinasa. Los análisis de un amplio sistema de tumores identificaron la coactivación de tirosina quinasa receptora (RTK) como un mecanismo importante a través del que las células cancerosas consiguen quimiorresistencia. Una de las estrategias para superar la coactivación de RTK puede implicar a las RTK múltiples de dirección de forma terapéutica simultáneamente para detener la señalización oncogénica de RTK y superar los mecanismos de compensación. ("Receptor Tyrosine Kinas Coactivation Networks

in Cancer". Cancer Research, 2010, 70, 3857). Algunos enfoques antitumorales en la dirección de la señalización de VEGFR, c-Met y Axl pueden eludir la capacidad de las células tumorales para superar la inhibición de VEGFR, c-Met (HGFR) y/o Axl solo y por lo tanto pueden representar agentes terapéuticos para el cáncer mejorados.

5 Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos útiles para tratar enfermedades proliferativas celulares. Los compuestos de la invención son inhibidores de proteínas tirosina quinasa. Preferentemente, los compuestos de la invención son inhibidores de la función múltiples, capaces de inhibir, por ejemplo, la señalización del receptor de VEGFR, c-Met (HGFR) y Axl. Por consiguiente, la invención proporciona nuevos inhibidores de la señalización del receptor de proteína tirosina quinasa, tales como por ejemplo, señalización del receptor de VEGF, señalización del receptor de HGF, y señalización del receptor de Axl.

De forma específica, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son y eficaces como inhibidores de tirosina quinasa receptoras tales como VEGFR, c-Met, y Axl. Por consiguiente, la invención proporciona compuestos que tienen la fórmula I:



y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que cada uno de R1, R2, R3, R4, X es como se define en el presente documento.

En un aspecto de la invención se proporcionan compuestos de acuerdo con la materia objeto de la reivindicación 1. En otro aspecto de la invención se proporciona un método para inhibir o modular la actividad de proteínas quinasa en una muestra biológica de acuerdo con la materia objeto de la reivindicación 10. Se proporcionan composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 5. Se proporcionan compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en prevención, gestión, tratamiento o disminución de la gravedad de un trastorno proliferativo en un paciente de acuerdo con la reivindicación 8. En las reivindicaciones dependientes se proporcionan realizaciones preferentes adicionales.

Lo mencionado anteriormente simplemente resume ciertos aspectos de la invención y no pretende ser de naturaleza limitante. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones son ejemplos de la invención que se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. La invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes que se pueden incluir dentro del alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones. En el caso en el que uno o más de la bibliografía, patentes y materiales similares mencionados se diferencie o contradiga la presente solicitud, incluyendo, pero no limitado a términos definidos, uso de términos, técnicas descritas, o similares, la presente solicitud controla.

Como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones se aplicarán a menos que se indique de otro modo. Para fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, y el Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. 1994. Además, algunos principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", de Michael B. Smith y Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra por lo general a continuación, o como se ejemplifica con las clases, subclases, y especies en particular de la invención. Se observará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma indistinta con la expresión "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido" ya sea precedido o no por el término "opcionalmente", se refiere a la sustitución de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique de otro modo, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada se puede sustituir con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición.

El término "alquilo" o "grupo alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a veinte átomos de carbono, en el que el radical alquilo

puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen a continuación. A menos que se especifique de otro modo, los grupos alquilo contienen 1-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones más, los grupos alquilo contienen 1-6 átomos de carbono, y en además como en otras realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-4 átomos de carbono.

Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

Los términos "alquilo" y el prefijo "alqu-", como se usa en el presente documento, son inclusivos tanto de cadena de carbono lineal como de cadena de carbono saturado ramificado.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido al átomo de carbono principal a través de un átomo de oxígeno. A menos que se especifique de otro modo, los grupos alcoxi contienen 1-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi contienen 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alcoxi contienen 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones más, los grupos alcoxi contienen 1-6 átomos de carbono, y en además en otras realizaciones, los grupos alcoxi contienen 1-4 átomos de carbono.

Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi (MeO, $-\text{OCH}_3$), etoxi (EtO, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1-propoxi (n-PrO, n-propoxi, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propoxi (i-PrO, i-propoxi, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butoxi (n-BuO, n-butoxi, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propoxi (i-BuO, i-butoxi, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butoxi (s-BuO, s-butoxi, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propoxi (t-BuO, t-butoxi, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentoxi (n-pentoxi, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentoxi ($-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentoxi ($-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butoxi ($-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butoxim ($-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butoxi ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butoxi ($-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), y similares.

El término "hidroxialcoxi" incluye radicales alcoxi lineales o ramificados sustituidos con uno o más radicales hidroxilo. A menos que se especifique de otro modo, los grupos hidroxialcoxi contienen 1-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos hidroxialcoxi contienen 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos hidroxialcoxi contienen 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones más, los grupos hidroxialcoxi contienen 1-6 átomos de carbono, y en además en otras realizaciones, los grupos hidroxialcoxi contienen 1-4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos hidroxialcoxi contienen 1-4 grupos hidroxilo. En otras realizaciones, los grupos hidroxialcoxi contienen 1-3 grupos hidroxilo. En otras realizaciones más, los grupos hidroxialcoxi contienen 1-2 grupos hidroxilo, y en además en otras realizaciones, los grupos hidroxialcoxi contienen un grupo hidroxilo.

Los ejemplos de grupos hidroxialcoxi incluyen, pero no se limitan a, hidroxietoxi ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2-hidroxi-propoxi ($-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$), 3-hidroxi-propoxi ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$, y similares.

Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" se refieren a alquilo, o alcoxi, según pueda ser el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalifático" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado no aromático monovalente o multivalente que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, o tricíclico. Los grupos cicloalifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino. Los ejemplos adicionales de grupos cicloalifáticos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, y similares.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" como se usa de forma indistinta en el presente documento se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, o tricíclico en el que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente y que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. Uno o más átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo", o "heterocíclico"

es un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S, en el que el S o P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂, PO o PO₂ o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S, en el que el S o P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂, PO o PO₂).

El heterociclilo puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homo-piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolinilo. Algunos ejemplos de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son pirimidindionilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. En el presente documento los grupos heterociclo están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "heteroátomo" se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básicos; o un nitrógeno sustituable de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

El término "halógeno" se refiere a la F, Cl, Br, o I.

El término "H" representa un solo átomo de hidrógeno. Este radical se puede unir, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillo monocíclico, bicíclico, y tricíclico que tienen un total de seis a catorce miembros en el anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo y que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. El término "arilo" se puede usar de forma indistinta con la expresión "anillo de arilo". Los ejemplos de anillos de arilo podrían incluir fenilo, naftilo y antraceno.

El término "heteroarilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi" se refiere a sistemas de anillo monocíclico, bicíclico, y tricíclico que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, en el que cada anillo en el sistema contiene de 5 a 7 miembros en el anillo y que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. El término "heteroarilo" se pueden usar de forma indistinta con la expresión "anillo de heteroarilo" o con el término "heteroaromático".

Algunos ejemplos adicionales de anillos de heteroarilo incluyen los siguientes monociclos: 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, y las siguientes biciclos: bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo), and isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, o 4-isoquinolinilo).

Los términos "carboxi" o "carboxilo", ya sea usados solos o con otros términos, tales como "carboxialquilo", representa -CO₂H. El término "carbonilo", ya sea usado solo o con otros términos, tal como "aminocarbonilo", representa -(C=O)-.

El término "alquilamino" incluye "N-alquilamino" y "N,N-dialquilamino" en el que los grupos amino están incluidos independientemente con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Los radicales alquilamino más preferentes son los radicales "alquilamino inferior" que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Algunos radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilamino tales como N-metilamino, N-etilamino, N, N- dimetilamino, N, N- dietilamino y similares.

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

El término "aminoalquilo" incluye radicales alquilo lineal o ramificado que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales amino. Los radicales aminoalquilo más preferentes son "aminoalquilo inferior" radicales que tienen de uno a seis átomos de

carbono y uno o más radicales amino. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohexilo.

5 El término "insaturado", como se usa en el presente documento, se refiere a que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

La expresión "que comprende" pretende ser abierta, incluyendo el componente indicado pero no excluyendo otros elementos.

10 Como se describe en el presente documento, un enlace dibujado desde un sustituyente al centro de un anillo dentro de un sistema de anillos (como se muestra a continuación) representa la sustitución del sustituyente en cualquier posición sustituible en los anillos a los que está unido. Por ejemplo, la Figura a representa la posible sustitución en cualquiera de las posiciones en el anillo B mostrado en la Figura b.

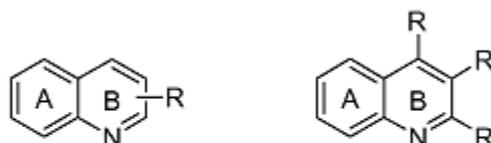


Figura a

Figura b

15

A menos que se indique de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros (Z) y (E) de doble enlace, e isómeros (Z) y (E) conformacionales. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

20

El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tales como isomerías ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones del enlace.

25

A menos que se indique de otro modo, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos se diferencian solamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos de forma isotópica.

30

El término "profármaco", como se usa en el presente documento, representa un compuesto que se transforma *in vivo* en un compuesto de fórmula I. Una transformación de este tipo se puede ver influida, por ejemplo, por hidrólisis en la transformación sanguínea o enzimática de la forma de profármaco a la forma precursora en sangre o tejidos. Los profármacos de los compuestos de la invención pueden ser, por ejemplo, ésteres. Los ésteres que se pueden usar como profármacos en la presente invención son ésteres de fenilo, ésteres alifáticos (C₁-C₂₄), ésteres de aciloximetilo, carbonatos, carbamatos, y ésteres de aminoácido. Por ejemplo, un compuesto de la invención que contiene un grupo OH se puede acilar en esta posición en su forma de profármaco. Otras formas de profármaco incluyen fosfatos, tales como, por ejemplo los fosfatos que resultan de la fosfonación de un grupo OH en el compuesto precursor. Una discusión minuciosa de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio *et al.*, Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, y S. J. Hecker *et al.*, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345.

35

40

45

Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el organismo de un compuesto especificado o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar usando técnicas de rutina conocidas en la técnica y sus actividades se pueden determinar usando ensayos tales como los que se describen en el presente documento. Tales productos se pueden obtener por ejemplo a partir de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye metabolitos de los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos producidos con un método que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

50

55

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento por lo general siguen S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y

Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyen, pero no se limitan a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos
 5 padres como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada en el plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro(s) quiral. Los prefijos d y l o (+) y (-) se usan para designar el signo de la rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, con (-) o l significando que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros
 10 son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros a 50:50 se denomina una mezcla racémica o un racemato, que se puede producir cuando no hay estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

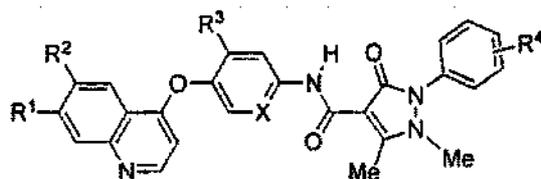
Una "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical
 20 Sciences, 66: 1-19, 1977. Los ejemplos de sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no se limitan a, sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato,
 25 ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato,
 30 estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. La presente invención también concibe la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos desvelados en el presente documento. Mediante una cuaternización de este tipo se pueden obtener productos solubles en agua o en aceite o dispersables. Algunas sales de metal alcalino o alcalinotérreo
 35 representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Algunas sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio no tóxico, amonio cuaternario, y amino formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato C_{1-8} y aril sulfonato.

40 Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

45 El término "grupo protector" o "PG" se refiere a un sustituyente que normalmente se usa para bloquear o proteger una funcionalidad en particular cuando reacciona con otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Algunos grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC, Boc), benciloxicarbonilo (CBZ, Cbz) y 9-fluorenilmetileno-oxi-carbonilo (Fmoc). De forma análoga, un "grupo
 50 protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Algunos grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad carboxilo. Algunos grupos protectores de carboxilo comunes incluyen $-CH_2CH_2SO_2Ph$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil) etoxi-metilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)-etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos
 55 protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991; y P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005.

Descripción de compuestos de la invención

60 La presente invención proporciona compuestos de quinolina, sales, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos modulados por tirosina quinasas receptoras, en especial receptores de VEGFR, c-Met y Axl. De forma más específica, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



(I)

y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que cada uno de R1, R2, R3, R4, X es como se define en el presente documento.

5

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), R¹ es hidroxialcoxi C₂₋₆; R² es H o metoxi; R³ es H o F; R⁴ es H, F, Cl, Br, I, CN, haloalquilo C₁₋₃, heterociclilo C₂₋₅, heterocicliil C₂₋₅ alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, o cicloalquil C₃₋₆ alquilo C₁₋₃; y X es CH o N, en el que el hidroxialcoxi es un radical alcoxil lineal o ramificado sustituido con uno o más radicales hidroxilo.

10

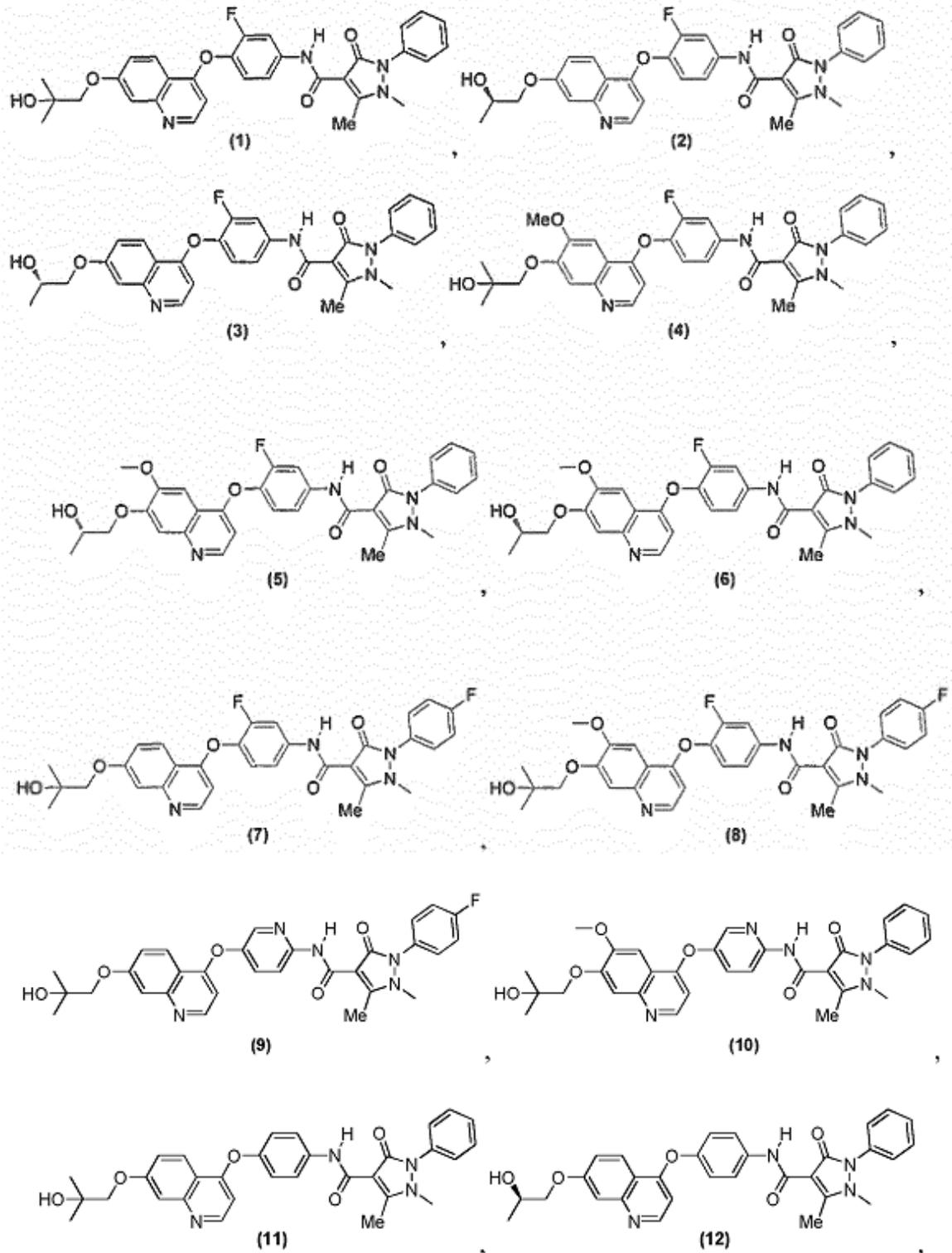
En otra realización, R¹ es hidroxialcoxi C₂₋₆; R² es H o metoxi; R³ es H o F; R⁴ es H; y X es CH.

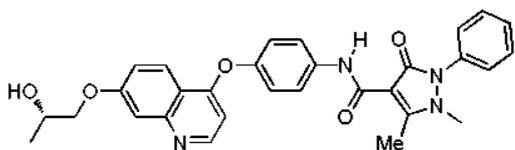
En otra realización, R¹ es hidroxialcoxi C₂₋₆; R² es H; R³ es H o F; R⁴ es H; y X es CH.

15

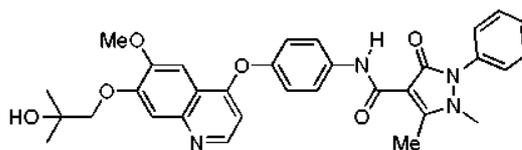
Algunos ejemplos no limitantes del compuesto desvelado en el presente documento, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, se muestran en la tabla que sigue a continuación:

Tabla 1

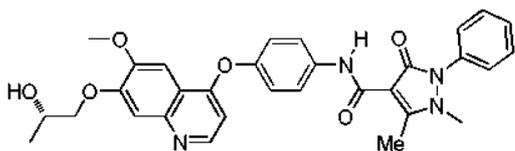




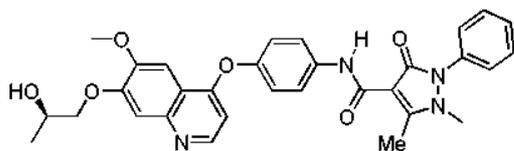
(13)



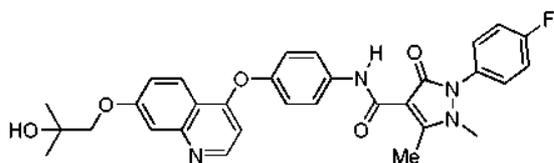
(14)



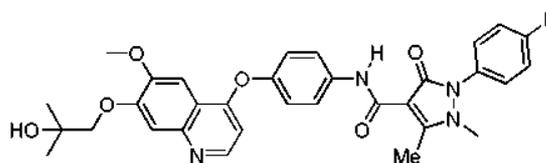
(15)



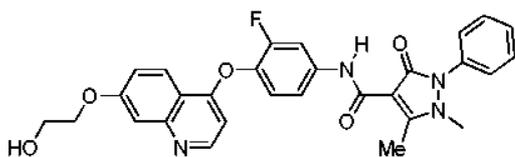
(16)



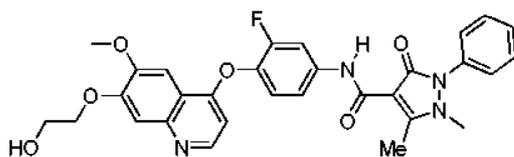
(17)



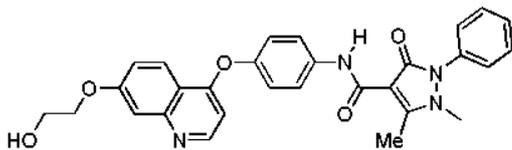
(18)



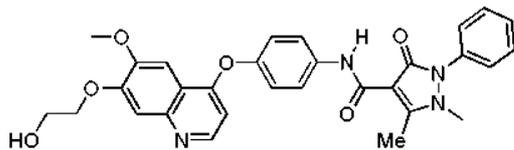
(19)



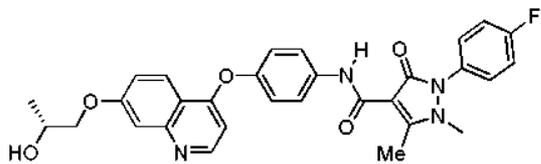
(20)



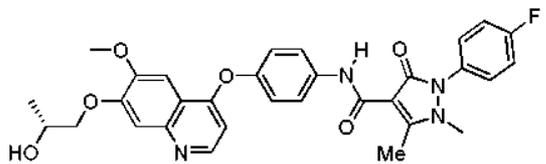
(21)



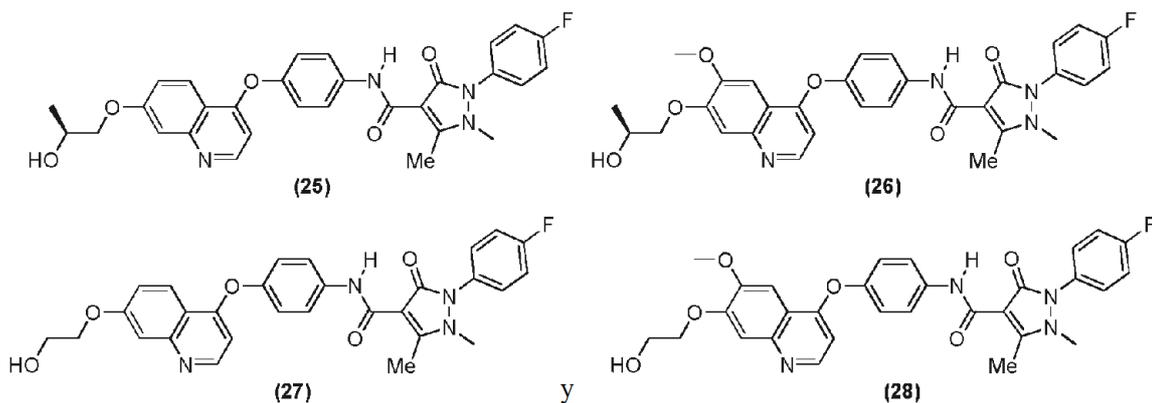
(22)



(23)



(24)



La presente invención también comprende el uso de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento ya sea de forma aguda o de forma crónica de un estado de enfermedad hiperproliferativa y/o un estado de enfermedad mediada por angiogénesis, incluyendo los que se han descrito anteriormente. Los compuestos de la presente invención son útiles en la preparación de un medicamento anticáncer. Los compuestos de la presente invención también son útiles en la preparación de un medicamento para atenuar o prevenir trastornos a través de la inhibición de proteína quinasas. La presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I en asociación con al menos un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también comprende un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y relacionados con la angiogénesis en un sujeto que tiene o es susceptible a un trastorno de este tipo, método que comprende el tratamiento del sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

A menos que se indique de otro modo, todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible de forma química y/o de forma psicológica, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se está tratando con la misma.

La divulgación también incluye sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como compuestos intermedios para la preparación y/o purificación de los compuestos de Fórmula I y/o para la separación de enantiómeros de los compuestos de Fórmula I.

La sal deseada se puede preparar con cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxiaácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinnámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

COMPOSICIÓN, FORMULACIONES Y ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

De acuerdo con un aspecto, la invención presenta composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula I, un compuesto enumerado en la Tabla 1, y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de la invención es tal que sea eficaz para inhibir de forma detectable una proteína quinasa en una muestra biológica o en un paciente.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulgentes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación en particular deseada. En Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, se desvelan diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en

la medida en que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como por producir cualquier efecto biológico no deseado o interactuar de otro modo de una manera perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del alcance de la presente invención.

5 Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; y celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; 10 aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato sódico y estearato de 20 magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden también estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverización por inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intraocular, intrahepática, intralesional e intracraneal y técnicas de infusión o inyección. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente 30 invención pueden ser una suspensión acuosa u oleosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar está en el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites no volátiles estériles se usan de forma convencional como un medio disolvente o de suspensión. 35

Para este fin, se puede usar cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de agentes inyectables, ya que son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetil celulosa o agentes de dispersión similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados comúnmente, tales como Tweens, Spans y otros 45 agentes emulgentes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la preparación de formas de dosificación sólidas, líquidas o de otro tipo, farmacéuticamente aceptables, también se pueden usar para los fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no se limita a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos usados comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Por lo general, también se añaden algunos agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para su administración oral en forma de cápsula, algunos diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con 50 agentes emulgentes y agentes de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperaturas rectal, y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Algunos materiales de este tipo incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles. 60

Las composiciones aceptables farmacéuticamente la presente invención también se pueden administrar por vía tópica, en especial cuando la diana del tratamiento incluye zonas u órganos fácilmente accesibles para aplicación 65 tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas

adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas zonas u órganos.

La aplicación tópica en el tracto intestinal inferior se puede realizar en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos por vía
 5 tópica. Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una loción o crema
 10 adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monostearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

15 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular, por ejemplo, como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica, estéril con pH ajustado u otra solución acuosa, o, preferentemente, como soluciones en solución salina isotónica, estéril con pH ajustado u otra solución acuosa, ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una pomada tal como vaselina. Las
 20 composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también se pueden administrar mediante aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, usando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

25 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes tales como alcohol
 30 etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulgentes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes, y perfumantes.

35 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes adecuados de dispersión o de humectación y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-
 40 butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usarse encuentran el agua, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro sódico y U.S.P. Además, como medio disolvente o medio de suspensión se usan de forma convencional aceites no volátiles estériles. Para este fin, se puede usar cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

45 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso. Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto a
 50 partir de inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material de cristalino poco amorfo con mala solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de disolución que, en vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Como alternativa, la disolución o la suspensión del compuesto en un vehículo oleoso consigue la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral.

55 Las formas de depósito inyectable se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del compuesto con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero usado en particular, la tasa de liberación de compuesto se puede controlar. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de
 60 depósito inyectables también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como
 65 manteca de cacao, polietilenglicol o una acera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o en la cavidad y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En las formulaciones de dosificación sólidas de este tipo, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente vehículo farmacéuticamente aceptable, inerte, tal como citrato sódico o fosfato de calcio y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, a) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes de retardo de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como tal como, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas incluidas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el principio(s) activo solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es una práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos y otros adyuvantes de formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el principio(s) activo solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampones que puedan ser necesarios. Dentro del alcance de la presente invención también se contemplan la formulación oftálmica, gotas para el oído, y gotas oculares. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar administración controlada de un compuesto al organismo. Tales formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa se puede controlar proporcionando ya sea una membrana de control de la tasa o dispersando el compuesto en una matriz o gel poliméricos.

Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente separada de agente para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones los decidirá el médico que prescribe dentro del criterio médico sensato. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico usado; la composición específica usada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico usado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

La cantidad de los compuestos de la presente invención que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una composición en una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador tratado, el modo de administración en particular. Preferentemente, las composiciones se deben formular de modo que una dosificación entre 0,01 - 200 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor se pueda administrar a un paciente que recibe estas composiciones.

65

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno u otros agentes terapéuticos adicionales más (agentes farmacéuticos) cuando la combinación no causa efectos adversos inaceptables. Esto puede ser de particular relevancia para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer. En este caso, el compuesto de la presente invención se puede combinar con agentes citotóxicos conocidos, inhibidores de transducción de señales, o con otros agentes anticáncer, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad en particular, o afección, se conocen como "apropiados para la enfermedad, o afección, que se está tratando". Como se usa en el presente documento, "agentes terapéuticos adicionales" pretende incluir agentes quimioterapéuticos y otros agentes antiproliferativos.

Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos se pueden combinar con los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas o cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos incluyen inhibidores de HDAC que incluyen, pero no se limitan a, SAHA, EM-275, MGO 103, y los que se describen en los documentos WO 2006/010264, WO 03/024448, WO 2004/069823, US 2006/0058298, US 2005/0288282, WO 00/71703, WO 01/38322, WO 01/70675, WO 03/006652, WO 2004/035525, WO 2005/030705, WO 2005/092899, y agentes de desmetilación que incluyen, pero no se limitan a, 5-aza-dC, Vidaza y Decitabina y los que se describen en los documentos de Patente de Estados Unidos US 6.268.137, US 5.578.716, US 5.919.772, US 6.054.439, US 6.184.211, US 6.020.318, US 6.066.625, US 6.506.735, US 6.221.849, US 6.953.783, US 11/393.380.

En otra realización de la presente invención, por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos se pueden combinar con los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, otras terapias o pacientes anticáncer que se pueden usar en combinación con los agentes anticáncer inventivos de la presente invención e incluyen cirugía, radioterapia (pero solo en unos pocos ejemplos, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia, e isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar unos pocos), terapia endocrina, taxanos (taxol, taxotere etc), derivados de platino, codificadores de la respuesta biológica (interferones, interleuquinas, y factor de necrosis tumoral (TNF), agentes de dirección de receptor de TRAIL, por nombrar unos pocos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados, que incluyen, pero no se limitan a, fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, Ciclofosfamida, Melfalán, Ifosfamida), antimetabolitos (Metotrexato, Pemetrexed etc), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-Mercaptopurina, 5-Fluorouracilo, Citarabina, Gemcitabina), venenos del huso mitótico (Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Paclitaxel), podofilotoxinas (Etopósido, Irinotecán, Topotecán), antibióticos (Doxorrubicina, Bleomicina, Mitomicina), nitrosoureas (Carmustina, Lomustina), iones inorgánicos (Cisplatino, Carboplatino), inhibidores del ciclo celular (inhibidores de quinesina del huso mitótico KSP, e inhibidores de CENP-E y CDK), enzimas (Asparaginasa), y hormonas (Tamoxifeno, Leuprolida, Flutamida y Megestrol), Gleevec (TM), adriamicina, dexametasona, y ciclofosfamida, agentes antiangiogénicos (Avastin y otros), anticuerpos monoclonales (Belimumab (Bnlysta), Brentuximab (Adcetris), Cetuximab (Erbix), Gemtuzumab (Mylotarg), Ipilimumab (Yervoy), Ofatumumab (Arzerra), Panitumumab (Vectibix), Ranibizumab (Lucentis), Rituximab (Rituxan), Tositumomab (Bexxar), Trastuzumab (Herceptin)), inhibidores de quinasa (Imatinib (Gleevec), Sunitinib (Sutent), Sorafenib (Nexavar), Cetuximab (Erbix), Trastuzumab (Herceptin), Erlotinib (Tarceva), Gefitinib (Iressa), Dasatinib (Spryvel), Nilotinib (Tasigna) Lapatinib (Tykerb), Crizotinib (Xalcori), Ruxolitinib (Jakafi), Vemurafenib (Zelboraf), Vandetanib (Caprelsa), Pazopanib (Votrient), y otros), agentes que inhiben o activan rutas del cáncer tales como las rutas de mTOR, HIF (factor inducido por hipoxia) (tales como Everolimus y Temsirolimus) y otros. Para una discusión más amplia de terapias para el cáncer actualizadas día se, <http://www.nci.nih.gov/>, un listado de los fármacos para oncología aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglist-rame.htm>, y The Merck Manual, Decimooctava Ed. 2006.

En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden combinar, con agentes anticáncer citotóxicos. Los ejemplos de tales agentes se pueden encontrar en la 13ª Edición del Índice de Merck (2001). Estos agentes incluyen, pero no a modo de limitación, asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros fármacos citotóxicos adecuados para su uso con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos reconocidos para su uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, tales como los que se encuentran por ejemplo en The Pharmacological Basis of Therapeutics (Novena Edición, 1996, McGraw-Hill) de Goodman y Gilman. Estos agentes incluyen, pero no a modo de limitación, aminoglucetimidina, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfano, dietilestilbestrol, 21, 2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinil estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, flouximasterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato

(PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

Otros agentes anticáncer citotóxicos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la invención también incluyen los principios citotóxicos recién descubiertos tales como oxaliplatino, gemcitabina, capecitabina, epotilona y sus derivados naturales y sintéticos, temozolomida (Quinn *et al.*, J. Clin. Oncology 2003, 21 (4), 646-651), tositumomab (Bexxar), trabectedina (Vidal *et al.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3181), y los inhibidores de la proteína Eg5 del uso mitótico de quinesina (Wood *et al.*, Curr. Opin. Pharmacol. 2001, 1, 370-377).

En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros inhibidores de transducción de señales. Los ejemplos de tales agentes incluyen, pero no a modo de limitación, terapias de anticuerpos tales como Herceptin (trastuzumab), Erbitux (cetuximab), Yervoy (ipilimumab) y pertuzumab. Los ejemplos de tales terapias incluyen, pero no a modo de limitación, inhibidores de quinasa de molécula pequeña tales como Imatinib (Gleevec), Sunitinib (Sutent), Sorafenib (Nexavar), Erlotinib (Tarceva), Gefitinib (Iressa), Dasatinib (Sprycel), Nilotinib (Tasigna) Lapatinib (Tykerb), Crizotinib (Xalcori), Ruxolitinib (Jakafi), Vemurafenib (Zelboraf), Vandetanib (Caprelsa), Pazopanib (Votrient), afatinib, alisertib, amuvatinib, axitinib, bosutinib, brivanib, canertinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dabrafenib, dacomitinib, danusertib, dovitinib, foretinib, ganetespib, ibrutinib, iniparib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, momelotinib, motesanib, neratinib, niraparib, oprozomib, olaparib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, saracatinib, saridegib, tandutinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, vatalanib, veliparib, vismodegib, volasertib, BMS-540215, BMS777607, JNJ38877605, TKI258, GDC-0941 (Folkes, *et al.*, J. Med. Chem. 2008, 51, 5522), BZE235 y otros.

En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con inhibidores de la histona desacetilasa. Los ejemplos de tales agentes incluyen, pero no a modo de limitación, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), LAQ-824 (Ottmann *et al.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3024), LBH-589 (Beck *et al.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3025), EM-275 (Ryan *et al.*, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 2452), FR-901228 (Piekarz *et al.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3028) y MGCD 0103 (documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.897.220).

En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros agentes anticáncer tales como inhibidores de proteasoma, e inhibidores de m-TOR. Éstos incluyen, pero no a modo de limitación, bortezomib, y CCI-779 (Wu *et al.*, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 3849). Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros agentes anticáncer tales como inhibidores de la topoisomerasa, incluyendo, pero no limitados a camptotecina.

Esos agentes adicionales se pueden administrar por separado de la composición que contiene el compuesto, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación individual, mezclada en junto con el compuesto de la presente invención en una composición individual. Si se administra como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos se pueden entregar de forma simultánea, de forma secuencial o dentro de un periodo de tiempo entre sí que podría dar como resultado la actividad deseada de los agentes.

La cantidad tanto del compuesto como del agente terapéutico adicional (en esas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se ha descrito anteriormente) que se puede combinar con los materiales de vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración en particular. Normalmente, la cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será superior a la cantidad que normalmente se podría administrar en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones desveladas en la actualidad variará de aproximadamente un 50 % a un 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo. En esas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de la presente invención pueden actuar de forma sinérgica.

USOS DE LOS COMPUESTOS Y DE LAS COMPOSICIONES DE LA INVENCION

La invención presenta composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula I, o un compuesto enumerado en la Tabla 1, y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de la invención es tal que es eficaz para inhibir de forma detectable una proteína quinasa, tal como actividad inhibitoria de VEGFR, Axl y c-Met. Los compuestos de la invención son útiles en terapia como agentes antineoplásicos o para minimizar efectos perjudiciales de la señalización de VEGFR, Axl y c-Met.

Los compuestos de la presente invención podrían ser útiles para, pero no limitados a, la prevención o tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos proliferativos en un paciente mediante la administración al paciente de un compuesto o una composición de la invención en una cantidad eficaz. Tales enfermedades, afecciones o trastornos

incluyen cáncer, en particular cáncer metastásico, aterosclerosis, y fibrosis pulmonar.

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

Los compuestos también podrían ser útiles para tratamiento de afecciones oftalmológicas tales como rechazo injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización retiniana incluyendo neovascularización después de lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolental y glaucoma neovascular; isquemia retiniana; hemorragia del humor vítreo; enfermedades ulcerativas tales como ulcera gástrica; afecciones patológicas, pero no malignas, tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular del hueso; y trastornos del sistema reproductor femenino tales como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de edema, y afecciones de hiperpermeabilidad vascular.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de afecciones diabéticas tales como retinopatía y microangiopatía diabéticas. Los compuestos de la presente invención también son útiles en la reducción el flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto. Los compuestos de la presente invención también son útiles en la reducción de metástasis de un tumor en un sujeto.

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

Cuando la forma en plural se usa para compuestos, sales y similares, esto se toma para que haga referencia también a un solo compuesto, sal y similares.

El método de tratamiento que incluye la administración de un compuesto o composición de la invención puede incluir adicionalmente la administración al paciente de un agente terapéutico adicional (terapia de combinación) seleccionada entre: un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, o un agente antiinflamatorio, en el que el agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad que se está tratando y el agente terapéutico adicional se administra en combinación con un compuesto o composición de la invención como una forma de dosificación individual o por separado del compuesto o composición como parte de una forma de dosificación múltiple. El agente terapéutico adicional se prevé administrar al mismo tiempo como un compuesto de la invención o en un momento diferente. En el último caso, la administración se puede escalar, por ejemplo, en 6 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, o 2 meses.

La invención también presenta un método para inhibir el crecimiento de una célula que expresa VEGFR, Axl o c-Met, que incluye poner en contacto la célula con un compuesto o composición de la invención, causando de ese modo la inhibición del crecimiento de la célula. Los ejemplos de una célula cuyo crecimiento se puede inhibir incluye: una célula de cáncer de mama, una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer de pulmón, una célula de carcinoma papilar, una célula de cáncer de próstata, una célula de linfoma, una célula de cáncer de colon, una célula de cáncer pancreático, una célula de cáncer de ovario, una célula de cáncer de cuello uterino, una célula de cáncer del sistema nervioso central, una célula de sarcoma osteogénico, una célula de carcinoma renal, una célula de carcinoma hepatocelular, una célula de cáncer de vejiga, una célula de carcinoma gástrico, una celular de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, una célula de melanoma, o una célula de leucemia.

La invención proporciona un método para inhibir la actividad de quinasa de VEGFR, Axl o c-Met en una muestra biológica que incluye poner en contacto la muestra biológica con un compuesto o composición de la invención. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, se refiere una muestra fuera de un organismo vivo e incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos del mismo. La inhibición de la actividad de quinasa, en particular la actividad de quinasa de VEGFR, Axl o c-Met, en una muestra biológica es útil para una diversidad de fines conocidos por un experto en la materia. Los ejemplos de tales fines incluyen, pero no se limitan a, transfusión sanguínea, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas, y ensayos biológicos.

En ciertas realizaciones de la presente invención una "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es esa cantidad eficaz para tratamiento o reducción de la gravedad de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente. Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para

5 tratamiento o disminución de la gravedad del trastorno o enfermedad. La cantidad exacta necesaria variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente en particular, su modo de administración, y similares. Un compuesto o composición también se puede administrar con uno o más otros agentes terapéuticos, como se discutió anteriormente.

10 Los compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticas de los mismos también se pueden usar para revestimiento de un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. Las endoprótesis vasculares, por ejemplo, se han usado para superar la reestenosis (reestrechamiento de la pared del vaso después de lesión). Sin embargo, los pacientes que usan endoprótesis vasculares u otros dispositivos implantables tienen el riesgo de formación de coágulos o activación

15 plaquetaria. Estos efectos no deseados se pueden evitar o mitigar con el revestimiento previo del dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de la presente invención.

Los revestimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables revestidos se describen en los documentos de Patente de Estados Unidos n.º 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los revestimientos por lo general

20 son materiales poliméricos biocompatibles tales como polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etileno y vinilo, y mezclas de los mismos. Los revestimientos se pueden cubrir opcionalmente con un revestimiento superior adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para transmitir características de liberación controlada en la composición. Los dispositivos implantables revestidos con un compuesto de la presente invención son otra

25 realización de la presente invención. Los compuestos también se pueden revestir en dispositivos médicos implantables, tales como perlas, o se pueden coformular con un polímero u otra molécula, para proporcionar un "depósito de fármaco" permitiendo de este modo que el fármaco se libere durante un periodo de tiempo mayor que la administración de una solución acuosa del fármaco.

30 PROCEDIMIENTOS GENERALES DE SÍNTESIS

Para ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, se debe entender que estos ejemplos no limitan la invención y solamente pretenden sugerir un método para poner en práctica la invención.

35 Por lo general, los compuestos en la presente invención se pueden preparar con métodos que se describen en el presente documento, en los que los sustituyentes son como se definen para la fórmula I, mencionada anteriormente, excepto cuando se indica de otro modo. Los siguientes esquemas y ejemplos más limitantes se presentan para explicar adicionalmente la invención a modo de ejemplo. Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas en el presente documento se pueden adaptar fácilmente para preparar otros compuestos de la

40 invención, y se considera que los métodos alternativos durante la preparación de los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede realizar de forma satisfactoria con modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, mediante protección apropiada de grupos de interferencia, usando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los descritos, y/o realizando modificaciones convencionales de las

45 condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones desveladas en el presente documento o conocidas en la técnica se reconocerán como con aplicabilidad durante la preparación de otros compuestos de la invención.

En los ejemplos que se describen a continuación, a menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas se establecen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical

50 Company, Arco Chemical Company y Alfa Chemical Company, Shanghai Medpep. Co Ltd, Aladdin-Shanghai Jinchun Reagents, Ltd, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo. Los disolventes comunes se adquirieron en proveedores comerciales tales como Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tainjin YuYu Fina Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd., y Qingdao Ocean Chemical Factory.

55 El THF anhidro, dioxano, tolueno, y éter se obtuvieron calentando reflujo el disolvente con sodio. El CH_2Cl_2 anhidro y CHCl_3 se obtuvieron calentando reflujo el disolvente con CaH_2 . EtOAc, PE, hexanos, DMA y DMF se trataron con Na_2SO_4 anhidro antes de su uso.

60 Las reacciones que se exponen a continuación se realizaron por lo general bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique de otro modo) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción por lo general estaban equipados con tabique de separación de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. Los objetos de cristal se secaron al horno y/o se secaron con calor.

65 La cromatografía en columna se realizó usando una columna de gel de sílice. El gel de sílice (Malla de 300 - 400) se adquirió en Qingdao Ocean Chemical Factory. Los espectros de RMN ^1H se registraron con un espectrómetro Bruker

a 400 MHz a temperatura ambiente. Los espectros de RMN ^1H se obtuvieron como soluciones de CDCl_3 , d_6 -DMSO, CD_3OD o d_6 -acetona (informados en ppm), usando TMS (0 ppm) o cloroformo (7,25 ppm) como el patrón de referencia. Cuando se informan multiplicidades de los picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (duplete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (duplete de dupletes), dt (duplete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se informan en hercios (Hz).

Los datos de los espectros de masas de baja resolución (EM) por lo general se determinaron en un Agilent 1200 Serie LCMS (Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, 4 micrómetros, realización de 10 minutos, caudal de 0,6 ml/min, de un 5 a un 95 % (0,1 % de ácido fórmico en CH_3CN) en (0,1 % de ácido fórmico en H_2O)) con detección de UV a 210/254 nm y un modo de electronebulización de baja resonancia (ESI).

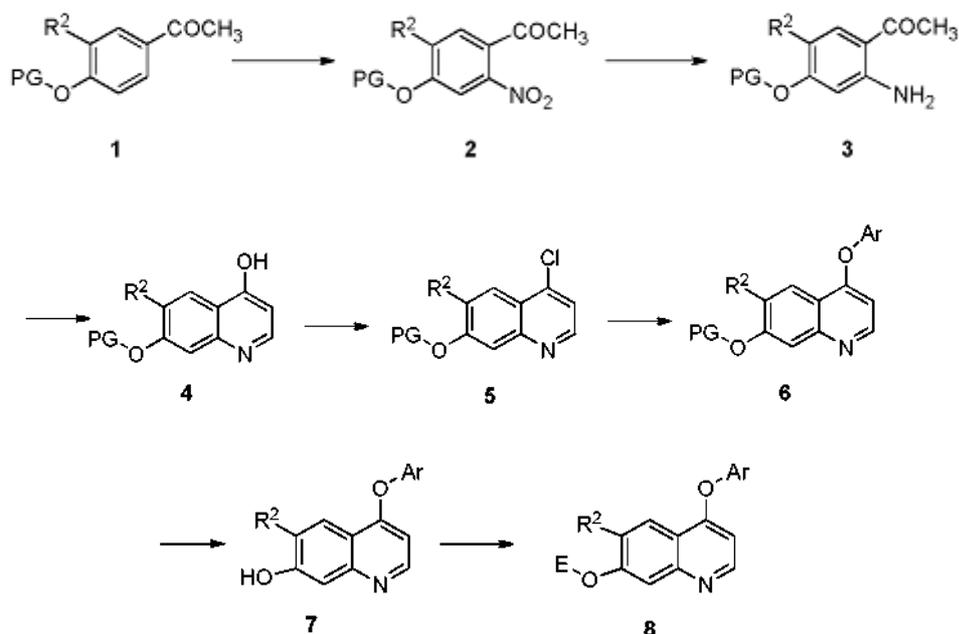
Las purzas de los compuestos se evaluaron con cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) Agilent 1100 Series con detección de UV a 210 nm y 254 nm. La columna funcionaba normalmente a 40 °C.

Las siguientes abreviaturas se usan a través de la presente memoria descriptiva:

- 15 HOAc ácido acético
MeCN, CH_3CN acetonitrilo
 NH_3 amoniaco
 NH_4Cl cloruro de amonio
- 20 HBTA hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
PyBop hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ bis(dibencilidenacetona) paladio
BINAP 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
- 25 TEAC carbonato de bis(tetra-etilamonio)
 BBr_3 tribromuro de boro
BSA albúmina de suero bovino
BOC, Boc butiloxycarbonilo
 $\text{Ca}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_2$ trifluorometil sulfonato de calcio
- 30 Cs_2CO_3 carbonato de cesio
 CHCl_3 cloroformo
 CDCl_3 cloroformo deuterado
Cu cobre
CuI yoduro de cobre (I)
- 35 Et_2O éter dietílico
DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIBAL hidruro de diisobutilaluminio
DIAD azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA o DIPEA diisopropiletilamina
- 40 DEAD azodicarboxilato de dimetilo
DMF dimetilformamida
DMAP 4-dimetilaminopiridina
DMSO dimetilsulfóxido
EDC, EDCI clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida dppa azida de difenilfosforilo
- 45 EtOAc, EA, acetato de etilo
FBS suero bovino fetal
g gramo
h hora
HBr ácido bromhídrico
- 50 HCl ácido clorhídrico
HOBt hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
 H_2 hidrógeno
 H_2O_2 peróxido de hidrógeno
Fe hierro
- 55 LiHMDS bis(trimetilsilil)-amida de litio
LDA diisopropilamida de litio
MCPBA ácido meta-cloroperbenzoico
 MgSO_4 sulfato de magnesio
MeOH, CH_3OH metanol
- 60 MeI yoduro de metilo
2-MeTHF 2-metil tetrahidrofurano
 CH_2Cl_2 , DCM cloruro de metileno
NMP N-metilpirrolidinona
ml, ml mililitro
- 65 N_2 nitrógeno
Pd/C paladio sobre carbono

- Pd(OAc)₂ acetato de paladio
 Pd(OH)₂ hidróxido de paladio
 Pd(PPh₃)₄ tetraquis trifenilfosfina paladio
 Pd(dppf)Cl₂ cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio
 5 PE éter de petróleo (60 - 90 °C)
 PBS solución salina tamponada con fosfato
 POCl₃ oxiclورو de fósforo
 K₂CO₃ carbonato potásico
 KOH hidróxido potásico
 10 TA ta t.a. temperatura ambiente
 T_r tiempo de retención
 NaHCO₃ bicarbonato sódico
 NaBH₄ borohidruro sódico
 NaBH₃CN cianoborohidruro sódico
 15 NaOtBu terc-butóxido sódico
 NaOH hidróxido sódico
 NaClO₂ clorito sódico
 NaCl cloruro sódico
 NaH₂PO₄ bifosfato sódico
 20 NaH hidruro sódico
 NaI yoduro sódico
 Na₂SO₄ sulfato sódico
 TBTU tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 THF tetrahidrofurano
 25 Et₃N, TEA trietilamina
 TFA ácido trifluoroacético
 P(t-bu)₃ tri(terc-butil)fosfina
 H₂O agua

Esquema 1

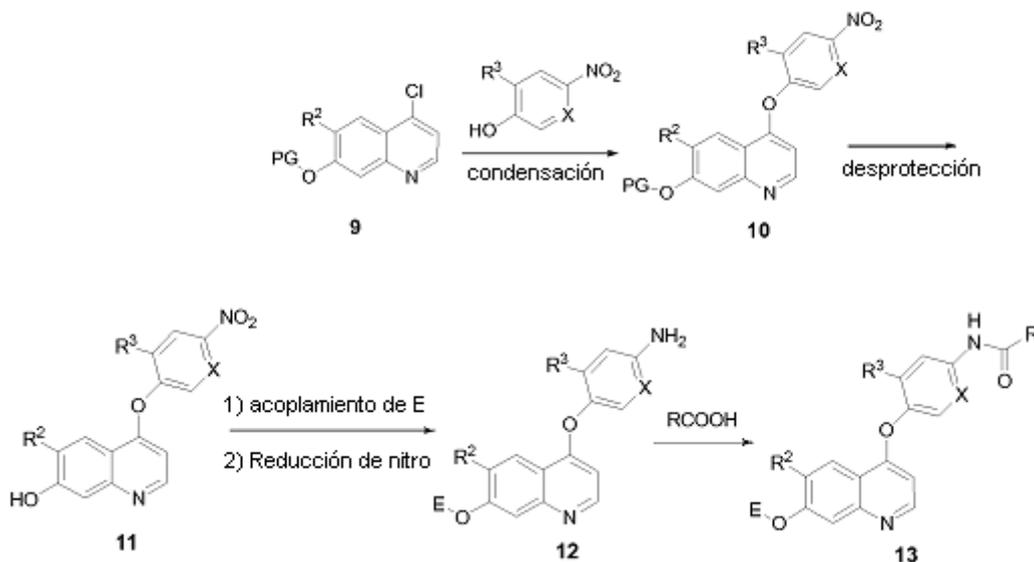


PG: Grupo protector; Ar: arilo sustituido o heteroarilo; E-O: grupo definido por R¹

- 35 El inhibidor de quinasa deseado, quinolina **8**, se puede preparar con el proceso ilustrado en el Esquema 1, en el que R¹, R², R³, R⁴ y X se definen en el presente documento. El arilo **1** sustituido se nitra para dar el compuesto **2** con un reactivo de nitración adecuado tal, HNO₃ a una temperatura apropiada tal como 0 °C. El grupo NO₂ se reduce a continuación con un agente reductor tal como Fe o Zn en polvo, o el agente de reducción SnCl₂, o en condición de hidrogenación en presencia de catalizador de Pd tal como Pd/C. La anilina **3** se condensa con un formiato (por ejemplo, formiato de etilo) en condición básica para dar la quinolina **4** sustituida. El grupo hidroxilo en **4** se convierte a Cl usando un agente de cloración tal como POCl₃ o SOCl₂ en condiciones de calentamiento para proporcionar el cloruro de quinolina **5**. El acoplamiento de **5** con derivados de arilo apropiados (con un grupo OH libre) proporciona
- 40

los diaril éteres sustituidos **6**. El grupo protector PG se retira para proporcionar el compuesto **7**, que se condensa con E-L (L = un grupo saliente adecuado tal como OMs, Cl, Br o I, E-O es un resto definido por R¹) para proporcionar el compuesto **8**.

Esquema 2



5

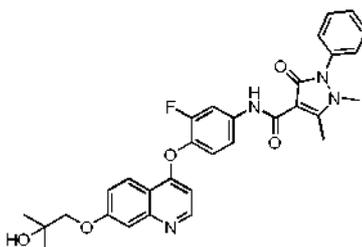
Como alternativa, los inhibidores de quinasa **13** se pueden preparar usando un proceso como se demuestra en el Esquema 2. La condensación de **9** en condiciones de calentamiento con un derivado de nitro-arilo da el compuesto **10**. La desprotección para retirar el grupo protector PG conduce al compuesto **11**. La unión del grupo E a través de un proceso de acoplamiento seguido de la reducción del grupo nitro proporciona el compuesto **12**. El acoplamiento de la anilina **12** con un ácido en presencia de reactivo de acoplamiento tal como EDCI o HATU proporcionan los inhibidores de quinasa **13** deseados.

10

Ejemplos

15

Ejemplo 1 N-(3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida



20

Etapa 1) 5-(((3-(benciloxi)fenilo)amino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

A una solución de 3-(benciloxi)bencenamina (970 g, 4,9 mol, Wuhan Xinghuayuan Tech. Co. Ltd.) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (842,3 g, 5,8 mol) en EtOH anhidro (970 ml) se añadió trietoximetano (865,7 g, 5,8 moles). La suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente, y la agitación continuó durante un periodo adicional de 2 horas. La suspensión se filtró, y el sólido se agitó en EtOH anhidro (970 ml) durante 2 horas, se recogió por filtración. El sólido se secó al vacío a 45 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,7 kg, 96,5 %).

25

EM (ESI, ion neg.) m/z: 352,3 [M-1];

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,71 (s, 6H), 5,16 (s, 2H), 6,91 (dd, *J* = 2,0 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 3H), 7,39 - 7,43 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 11,23 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H).

Etapa 2) 7-(benciloxi)quinolin-4-ol

Una solución de 5-((3-(benciloxi)fenilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (300 g, 849,8 mol) en 1,2-diclorobenceno (3 l, Aladdin) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de enfriamiento adicional en un baño de hielo durante 2 horas. El sólido se recogió a través de filtración, se agitó con MeOH (300 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se recogió a través de filtración y se secó al vacío a 45 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pálido (103 g, 48,5 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 252,2 [M+1];

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,23 (s, 2H), 5,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (t, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,45 (t, *J* = 6,8 Hz, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,84 (t, *J* = 6,4 Hz, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 11,60 (s, 1H).

Etapa 3) 7-(benciloxi)-4-cloroquinolina

A una suspensión de 7-(benciloxi)quinolin-4-ol (72 g, 287 mmol) en tolueno (134 ml) se añadió tricloruro de fosforilo (44 g, 287 mmol, Tianjin FuChen Chem. Co. Ltd.). La suspensión se calentó a 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 70 °C y se diluyó con EtOAc (600 ml). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a la vez que se enfriaba a 15 °C usando un baño de hielo. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa de NaOH 3 M a pH 7 ~ 8 a la vez que se mantenían a la temperatura de la solución por debajo de 20 °C. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (70,8 g, 91,6 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 270,1 [M+1];

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,31 (s, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,2 Hz, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,47 (dd, *J* = 2,8 Hz, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,13 (t, *J* = 4,8 Hz, *J* = 4,0 Hz, 2H), 8,11 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H).

Etapa 4) 7-(benciloxi)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolina

A una suspensión de 7-(benciloxi)-4-cloroquinolina (45 g, 0,17 mol) y 2-fluoro-4-nitrofenol (28,9 g, 0,18 mol) en tolueno (42 ml) se añadió DIPEA (25,9 g, 0,2 mol). La suspensión se calentó a 115 °C durante 12 horas y a continuación se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOH (45 ml), se agitó a 60 °C durante 30 minutos, y a continuación se permitió que enfriara a 0 °C en un baño de hielo. El sólido se recogió a través de filtración, se secó al vacío a 45 °C durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris claro (59,1 g, 91 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 391,1 [M+1];

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,33 (s, 2H), 6,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 3H), 7,52 - 7,57 (m, 3H), 7,64 (t, *J* = 8,4 Hz, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,16 - 8,21 (m, 2H), 8,46 (dd, *J* = 2,8 Hz, *J* = 10,4 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H).

Etapa 5) 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolin-7-ol

Una suspensión de 7-(benciloxi)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolina (100 g, 256,4 mmol) en dioxano (425 ml) y HCl conc. (425 ml, 5,1 mol) se agitó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y el sólido se recogió a través de filtración. El sólido se suspendió a continuación en EtOH anhidro (100 ml) y se agitó durante 2 horas. El sólido se recogió y se secó al vacío a 60 °C durante 12 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pálido (73,3 g, 85 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 301 [M+1];

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,06 - 7,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,89 - 7,94 (m, 1H), 8,28 - 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,41 - 8,43 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,51 - 8,54 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 8,94 - 8,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 12,00 (s, 1H).

Etapa 6) 1-((4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

A una solución de 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolin-7-ol (60 g, 0,2 mol) en THF/H₂O (1 l, THF/H₂O = 1:1, v/v) se añadió NaOH (24 g, 0,6 mol) a temperatura ambiente, seguido de óxido de isobutileno (144 g, 2 mol). La reacción se agitó a 45 °C durante 10 horas, y después se diluyó con EtOAc (1 l). La solución resultante se lavó con una solución acuosa de NaOH 1 M (500 ml x 4). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se lavó con 500 ml de éter de petróleo, y se recogió a través de filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (31,6 g, 42,5 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 373,1 [M+1];

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,41 (s, 6H), 2,28 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 6,53 - 6,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,45 - 7,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,12 - 8,20 (m, 3H), 8,69 - 8,70 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H).

Etapa 7) 1-((4-(4-amino-2-fluorofenoxi)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

A una mezcla de 1-((4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (10,04 g, 27 mmol) y HCOOK (15,87 g, 189 mmol) en THF/H₂O (54 ml, THF/H₂O = 4:1) se añadió cantidad catalítica de Pd/C (5 %, 53 % ~ 55 % de contenido de agua, p/p). La reacción se agitó a 45 °C durante 5 horas, y después se diluyó con THF/H₂O (40 ml, v/v = 1:1). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOH/H₂O (30 ml x 3, v/v = 5:1), y se secó al vacío a 45 °C durante 24 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris claro (8,1 g, 87 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 343,1 [M+1];

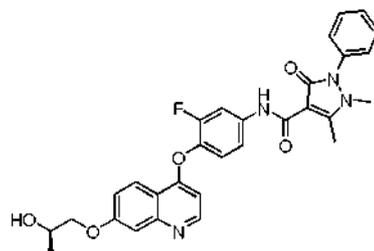
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (s, 6H), 3,81 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 6,39 - 6,40 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,49 - 6,57 (m, 2H), 7,00 - 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,27 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 8,27 - 8,30 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,57 - 8,58 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

Etapa 8) N-(3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución de 1-((4-(4-amino-2-fluorofenoxi)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (5 g, 14,6 mmol), ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (3,46 g, 14,9 mmol) y HOAT (0,39 g, 2,9 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió EDCI (3,35 g, 17,5 mmol). La mezcla se agitó a 41 °C durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La suspensión resultante se filtró, y el sólido se lavó con un 95 % de etanol (50 ml x 2). El sólido se recogió a través de filtración y se secó al vacío a 45 °C durante 6 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,35 g, 78 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 557,2 [M+1]; CL-EM T_r: 2,905 min;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,89 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,94 - 7,91 (dd, J = 12,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 3H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,43 - 6,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,34 (s, 1H), 1,41 (s, 6H).

Ejemplo 2 (R)-N-(3-fluoro-4-((7-(2-hidroxipropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamidaEtapa 1) 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)quinolin-7-ol

A una mezcla de 7-(benciloxi)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolina (16,38 g, 42 mmol) y HCOONH₄ (26,46 g, 420 mmol) en una solución de mezcla de EtOH/H₂O (84 ml, v/v = 4:1) se añadió una cantidad catalítica de Pd/C (0,50 g, cantidad de un 5 %, contenido de agua de un 53 % ~ 55 %, p/p). La reacción se agitó a 30 °C durante 24 horas, y se controló por CL-EM. Después del consumo completo de 7-(benciloxi)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolina, se añadió HCl 6 M (80 ml) a la mezcla de reacción hasta que el sólido se disolvió. La solución resultante se filtró. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (210 ml) al filtrado para ajustar el pH final a 6,0 ~ 6,5 seguido de la adición de una mezcla de agua (20 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con una mezcla de MeOH/DCM (50 ml, v/v = 1/1), y se secó al vacío a 45 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (11,0 g, 92 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 271,2 [M+1]; CL-EM T_r: 2,421 min;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,47 (s, 2H), 6,30 - 6,31 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,45 - 6,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,53 - 6,56 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,04 - 7,08 (t, 1H), 7,17 - 7,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 8,14 - 8,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,50 - 8,51 (d, J = 4 Hz, 1H), 10,28 (s, 1H).

Etapa 2) N-(3-fluoro-4-((7-hidroxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)quinolin-7-ol (10 g, 37,0 mmol), ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (10 g, 44,4 mmol), HOAT (0,5 g, 3,7 mmol) en DMF (50 ml) y tolueno (30 ml) se añadió EDCI (8,5 g, 44,4 mmol). La reacción se agitó a 45 °C durante una noche, a continuación se diluyó con agua (100 ml) y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se recogió a través de filtración, se lavó con una mezcla de EtOH al 95 % (50 ml) y DCM (25 ml), y a continuación se trató con ácido

clorhídrico 3 M (10,5 ml). El sólido resultante se recogió y se recrystalizó en una mezcla de un 95 % de EtOH y H₂O (90 ml, EtOH/H₂O = 5:1, v/v) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11,7 g, 60,8 %). EM (ESI, ion pos.) m/z: 485,2 [M+1];

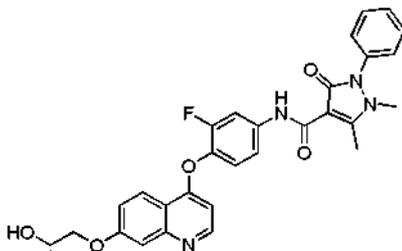
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,72 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,36 - 7,46 (m, 4H), 7,53 - 7,60 (m, 3H), 8,01 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

Etapa 3) (*R*)-N-(3-fluoro-4-((7-(2-hidroxiopropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida

10 A una mezcla de N-(3-fluoro-4-((7-hidroxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (100 mg, 0,21 mmol) y Cs₂CO₃ (337 mg, 1,03 mmol) en 10 ml de DMF se añadió (*R*)-2-metiloxirano (5 ml, 71,60 mmol). La reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante dos días. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por a cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:15 (v/v) de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 54 %).

15 EM (ESI, ion pos.) m/z: 543,2 [M+1]; CL-EM T_r: 2,983 min;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,33 - 1,36 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,95 - 4,02 (m, 1H), 4,09 - 4,15 (m, 1H), 4,25 - 4,35 (m, 1H), 6,40 - 6,50 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,13 - 7,21 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,42 (s, 1H), 7,43 - 7,52 (m, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 2H), 7,89 - 7,96 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 8,26 - 8,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,57 - 8,61 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 10,88 (s, 1H).

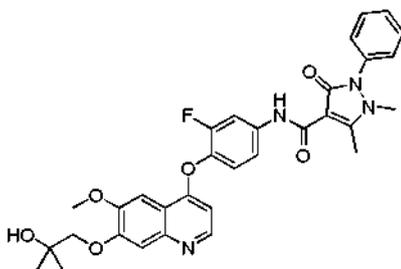
20 **Ejemplo 3 (S)-N-(3-fluoro-4-((7-(2-hidroxiopropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida**



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando N-(3-fluoro-4-((7-hidroxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (1,00 g, 2,07 mmol), (*S*)-2-metiloxirano (1,44 ml, 20,70 mmol) y Cs₂CO₃ (1,35 g, 4,14 mmol) en 10 ml de DMF. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (663 mg, 55 %).

30 EM (ESI, ion pos.) m/z: 543,2 [M+1]; CL-EM T_r: 2,935 min;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,30 - 1,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,96 - 4,02 (dd, *J*₁ = 7,5 Hz, *J*₂ = 9,5 Hz, 1H), 4,08 - 4,14 (dd, *J*₁ = 3,3 Hz, *J*₂ = 9,5 Hz, 1H), 4,25 - 4,34 (m, 1H), 6,40 - 6,50 (dd, *J*₁ = 1,0 Hz, *J*₂ = 5,2 Hz, 1H), 7,13 - 7,19 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,26 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 9,2 Hz, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 1H), 7,34 - 7,37 (m, 2H), 7,39 - 7,41 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 7,53 - 7,59 (m, 2H), 7,90 - 7,95 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 12,5 Hz, 1H), 8,26 - 8,30 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,57 - 8,60 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 10,88 (s, 1H).

35 **Ejemplo 4 N-(3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida**



40 A una mezcla de N-(3-fluoro-4-((7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (5,00 g, 9,73 mmol) y Cs₂CO₃ (1,35 g, 4,14 mmol) en DMF/*t*-BuOH (15,60 ml/3,90 ml) se añadió óxido de isobutileno (8,60 ml, 97,30 mmol). La reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante tres días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:25 (v/v) = metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,28 g, 40 %).

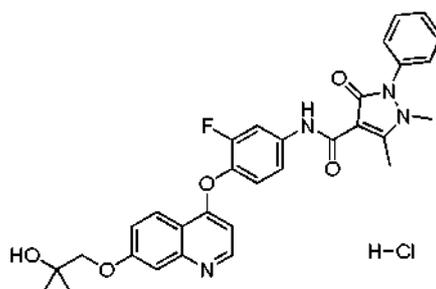
45

EM (ESI, ion pos.) m/z : 587,2 [M+1]; CL-EM T_r: 2,911 min;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,41 (s, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 6,41 - 6,46 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,14 - 7,22 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,43 (s, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 3H), 7,90 - 7,97 (dd, $J_1 = 2,3$ Hz, $J_2 = 12,5$ Hz, 1H), 8,46 - 8,50 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 10,89 (s, 1H).

5

Ejemplo 5 Clorhidrato de N-(3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida



10

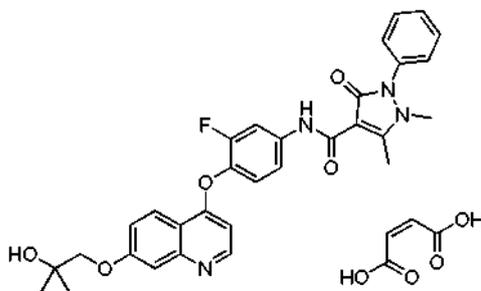
A una solución de N-(3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (300 mg, 0,54 mmol) en DCM/MeOH (30 ml, v/v = 1:2) se añadió HCl 1 N en EtOAc (5,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol (20 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (304 mg, 95,2 %)

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,27 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 6,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,57 (m, 4H), 8,05 (dd, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,91 (d, $J = 5,20$ Hz, 1H), 11,04 (s, 1H).

20

Ejemplo 6 Maleato de N-(3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida



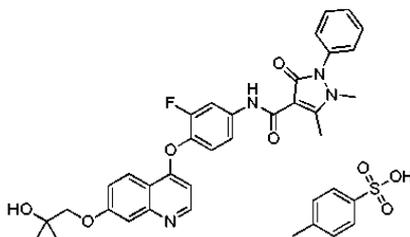
25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 usando N-(3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (1000 mg, 1,80 mmol) en DCM/MeOH (45 ml, v/v = 1:2), y una solución de ácido maleico (220 mg, 1,90 mmol) en MeOH (2 ml). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (973 mg, 80,5 %).

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,26 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,58 (d, 5,2 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,99 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 4,80$ Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ejemplo 7 p-toluenosulfonato de N-(3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

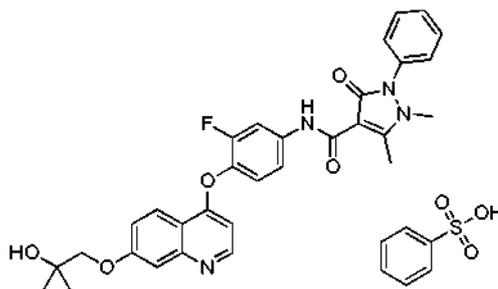


35

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 usando N-(3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (1,0 g, 1,80 mmol) en DCM/MeOH (45 ml, v/v = 1:2), y una solución de ácido p-toluenosulfónico (325 mg, 1,89 mmol) en MeOH (2 ml). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (910 mg, 70 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,39 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 6,68 (d, 6,4 Hz, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,00 (dd, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

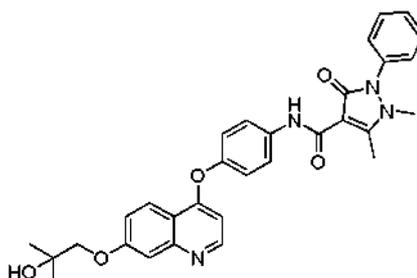
10 **Ejemplo 8 bencenosulfonato de N-(3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida**



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 usando N-(3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (650 mg, 1,17 mmol) en DCM/MeOH (30 ml, v/v = 1:2), y una solución de ácido bencenosulfónico (194 mg, 1,22 mmol) en MeOH (1,5 ml). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (595 mg, 71,5 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,27 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 6,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,51 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,57 (m, 5H), 8,05 (dd, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,93 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 11,05 (s, 1H).

25 **Ejemplo 9 N-(4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida**



Etapa 1) 7-(benciloxi)-4-(4-nitrofenoxi)quinolina

30 A una suspensión de 7-(benciloxi)-4-cloroquinolina (10 g, 37,1 mmol) y 4-nitrofenol (6,2 g, 44,5 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió DIPEA (6,2 g, 48,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 115 °C durante 12 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió DCM (50 ml) a la mezcla, y la solución resultante se lavó con NaOH 1 M (30 ml cada una) varias veces hasta que la fase acuosa era incolora. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color marrón (13,2 g, 95,7 %). El sólido se agitó en un 95 % de EtOH (30 ml)

35 a temperatura ambiente durante 12 horas, y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris-marrón (12,1 g, 91,7 %).
EM (ESI, ion pos.) m/z: 373,1 [M+1];
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,32 (s, 2H), 6,86 - 6,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,36 (t, 1H), 7,38 - 7,40 (m, 1H), 7,42 - 7,44 (m, 2H), 7,52 - 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,56 - 7,57 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,06 - 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,32 - 8,34 (m, 2H), 8,74 - 8,75 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H).

Etapa 2) 4-(4-nitrofenoxi)quinolin-7-ol

A una mezcla de 7-(benciloxi)-4-(4-nitrofenoxi)quinolina (10,85 g, 29,14 mmol) y 1,4-dioxano (38 ml) se añadió ácido

clorhídrico concentrado (38 ml). La reacción se agitó en un baño de aceite a 100 °C durante 9 horas, se controló por TLC y CL-EM. Después del consumo completo de 7-(benciloxi)-4-(4-nitrofenoxi)quinolina, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se recogió y se agitó en un 95 % de EtOH (30 ml) durante 2 horas. El compuesto del título se recogió por filtración en forma de un sólido de color beige (8,25 g, 88,7 %).

5 EM (ESI, ion pos.) m/z: 283,1 [M+1];

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,94 - 6,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,53 (dd, *J* = 2,24 Hz, *J* = 2,24 Hz, 1H), 7,70 - 7,75 (m, 3H), 8,41 - 8,48 (m, 3H), 8,92 - 8,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 11,93 (s, 1H).

10 Etapa 3) 2-metil-1-((4-(4-nitrofenoxi)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol

10 A un matraz que contenía 4-(4-nitrofenoxi)quinolin-7-ol (14,45 g, 45,33 mmol) se añadió una solución de hidróxido sódico (3,63 g, 90,66 mmol) en agua/95 % de EtOH (90 ml/10 ml) seguido de óxido de isobutileno (12,12 ml, 136 mmol, enfriado previamente a 0 °C). Después de agitar a 45 °C durante 10 minutos, se añadió más óxido de isobutileno (12,12 ml, 136 mmol, enfriado previamente a 0 °C). La reacción continuó en agitación durante un periodo adicional de 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la agitación continua durante 4 horas, a continuación se enfrió a 0 °C y se agitó durante un periodo adicional de 10 minutos. El sólido resultante se filtró, y a continuación se disolvió en DCM (130 ml). La solución se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó con éter de petróleo (30 ml), y se secó al vacío a 45 °C durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,86 g, 42,7 %).

20 Etapa 4) 1-((4-(4-aminofenoxi)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

25 A una solución de 2-metil-1-((4-(4-nitrofenoxi)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol (2,8 g, 7,9 mmol) y HCOOK (4,6 g, 55,3 mmol) en agua (4 ml) y THF (12 ml) se añadió un 10 % de Pd/C (0,24 g). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 21 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se secó al vacío a 50 °C durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,5 g, 97,7 %).

30 EM (ESI, ion pos.) m/z: 325,2 [M+1];

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,27 (s, 6H), 3,16 - 3,17 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 4,73 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,36 - 6,37 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,66 - 6,68 (m, 2H), 6,91 - 6,93 (m, 2H), 7,26 - 7,29 (dd, *J* = 2,52 Hz, *J* = 2,48 Hz, 1H), 8,74 - 8,75 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H).

35 Etapa 5) N-(4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

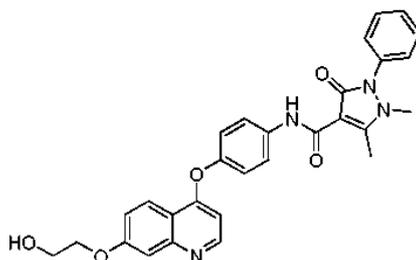
40 A una solución de 1-((4-(4-aminofenoxi)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (3,75 g, 11,6 mmol) en DCM (31 ml) se añadió ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (2,7 g, 11,8 mmol), HOAT (0,32 g, 2,32 mmol), EDCI (2,7 g, 13,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, a continuación se enfrió a 45 °C y la agitación continua durante 4 horas. Se añadió EDCI (0,4 equiv., 0,90 g, 4,64 mmol) adicional y la reacción se agitó durante una noche a 45 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla de EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se filtró. El sólido se agitó en un 95 % de EtOH (15 ml) a -5 °C durante 5 horas. El sólido se recogió a través de filtración, se secó al vacío a 50 °C durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris-blanco (3,04 g, 48,87 %).

45 EM (ESI, ion pos.) m/z: 539,2 [M+1];

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 6,45 - 6,46 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,11 - 7,13 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 7,36 - 7,39 (m, 3H), 7,47 - 7,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,58 (m, 2H), 7,74 - 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,25 - 8,27 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 8,56 - 8,57 (d, *J* = 5,08 Hz, 1H).

50 RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,46, 26,63, 33,31, 48,62, 68,63, 76,24, 97,04, 108,13, 119,04, 120,75, 121,56, 122,81, 127,19, 128,91, 129,51, 133,02, 136,46, 148,93, 151,82, 153,75, 160,37, 161,18, 161,24, 163,05.

55 **Ejemplo 10 N-(4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida**



Etapa 1) 2-((4-(4-nitrofenoxi)quinolin-7-il)oxi)etanol

A una solución de 4-(4-nitrofenoxi)quinolin-7-ol (2,82 g, 10 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron gránulos de KOH (1,12 g, 20 mmol) y 2-bromoetanol (1,87 g, 15 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a continuación hasta 45 °C y se agitó durante 12 horas. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (417 mg, 12,8 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 327,1 [M+1].

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J*₁ = 2,2 Hz, *J*₂ = 7,0 Hz, 2H), 8,06 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,31 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 9,2 Hz, 1H), 4,97 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,18 (t, *J*₁ = 4,7 Hz, *J*₂ = 5,0 Hz, 2H), 3,80 (m, 2H).

Etapa 2) 2-((4-(4-aminofenoxi)quinolin-7-il)oxi)etanol

A una suspensión de 2-((4-(4-nitrofenoxi)quinolin-7-il)oxi)etanol (0,32 g, 1 mmol), HCOOK (0,59 g, 7 mmol) en agua (1 ml) y THF (3 ml) se añadió un 10 % de Pd/C (0,03 g). La reacción se agitó a 45 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (5 ml), se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío, se lavó con una mezcla de un 95 % de etanol (1 ml) y agua (5 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío a 50 °C durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (140 mg, 47,3 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 297,2 [M+1].

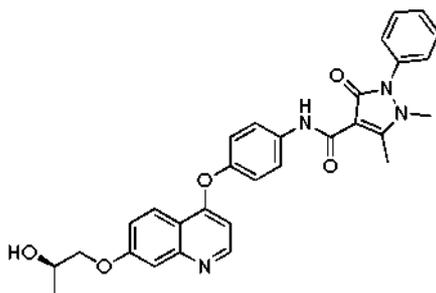
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 9,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J*₁ = 2,1 Hz, *J*₂ = 6,7 Hz, 2H), 6,66 (dd, *J*₁ = 2,2 Hz, *J*₂ = 6,7 Hz, 2H), 6,36 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,16 (t, *J*₁ = 4,7 Hz, *J*₂ = 5,0 Hz, 2H), 3,80 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H).

Etapa 3) N-(4-((7-(2-hidroxi)etoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución de 2-((4-(4-aminofenoxi)quinolin-7-il)oxi)etanol (0,14 g, 0,5 mmol), ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (0,11 g, 0,51 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió HOAT (0,014 g, 0,1 mmol) y EDCI (0,11 g, 0,6 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla enfriada se diluyó con agua (30 ml) y se filtró. El sólido se recogió y se agitó en una mezcla de EtOAc (3 ml) y agua (3 ml) durante una noche. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío a 50 °C durante 9 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris-blanco (180 mg, 74,7 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 511,3 [M+1].

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,83 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,17 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,80 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

Ejemplo 11 (R)-N-(4-((7-(2-hidroxi)propoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamidaEtapa 1) (R)-1-((4-(4-nitrofenoxi)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol

A una suspensión de 4-(4-nitrofenoxi)quinolin-7-ol (10 g, 35,5 mmol) en THF (35 ml) / NaOH ac. (37,8 g, 7,4 %) se añadió (R)-2-metiloxirano (10,3 g, 177,3 mmol). La reacción se agitó a 30 °C durante 18 horas y a continuación se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE = 1:1) para formar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,6 g, 29,9 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 341,10 [M+1];

Etapa 2) (R)-1-((4-(4-aminofenoxi)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol

A una suspensión de (R)-1-((4-(4-nitrofenoxi)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol (3,6 g, 10,6 mmol) y HCOOK (6,2 g, 74,1 mmol) en THF/H₂O (33 ml/11 ml) se añadió una cantidad catalítica de un 10 % de Pd/C (33 mg). Después de

agitar a 73 °C durante 5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y la torta de filtro se lavó con DCM (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,5 g, 76,2 %).

5 EM (ESI, ion pos.) m/z: 311,2 [M+1];

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 4,00 - 4,04 (m, 2H), 4,18 - 4,20 (m, 1H), 6,42 (d, J = 5,44 Hz, 1H), 6,80 - 6,82 (m, 2H), 6,92 - 6,94 (m, 2H), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 8,24 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,44 Hz, 1H).

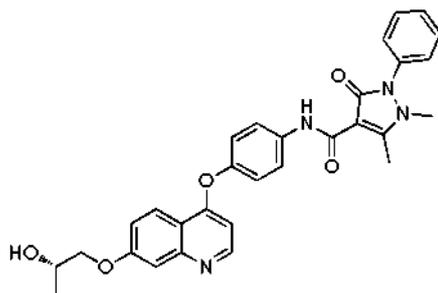
10 Etapa 3) (R)-N-(4-((7-(2-hidroxipropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución de (R)-1-((4-(4-aminofenoxi)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol (2,5 g, 11,9 mmol), ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (2,0 g, 8,6 mmol) y HOAT (0,2 g, 1,6 mmol) en DCM (35 ml) se añadió EDCI (1,9 g, 9,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 43 °C durante 12 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla de DCM y H₂O (50 ml/50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,6 g, 14,3 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 525,20 [M+1];

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,96 - 4,13 (m, 2H), 4,29 - 4,30 (m, 1H), 6,45 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 7,11 - 7,13 (m, 2H), 7,21 - 7,24 (m, 1H), 7,35 - 7,39 (m, 3H), 7,45 - 7,49 (m, 1H), 7,54 - 7,57 (m, 2H), 7,74 - 7,76 (m, 2H), 8,25 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,28 Hz, 1H).

25 **Ejemplo 12 (S)-N-(4-((7-(2-hidroxipropoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida**

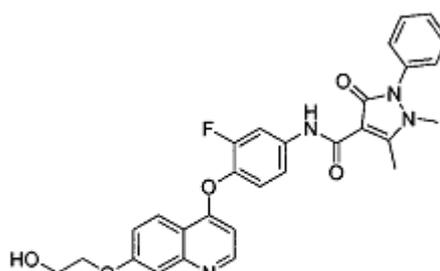


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 11 usando (S)-1-((4-(4-aminofenoxi)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol (3,24 g, 10,5 mmol), ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (2,55 g, 11,0 mmol), EDCI (2,4 g, 12,5 mmol) y HOAT (0,28 g, 2,1 mmol) en DCM (21 ml). El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,82 g, 33,2 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 525,20 [M+1];

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,95 - 4,13 (m, 2H), 4,28 - 4,29 (m, 1H), 6,44 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 7,11 - 7,13 (m, 2H), 7,22 - 7,24 (m, 1H), 7,35 - 7,39 (m, 3H), 7,46 - 7,49 (m, 1H), 7,55 - 7,58 (m, 2H), 7,74 - 7,76 (m, 2H), 8,26 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,28 Hz, 1H).

40 **Ejemplo 13 N-(3-fluoro-4-((7-(2-hidroxietoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida**



Fórmula Química: C₂₉H₂₅FN₄O₅
Masa Exacta: 528,18

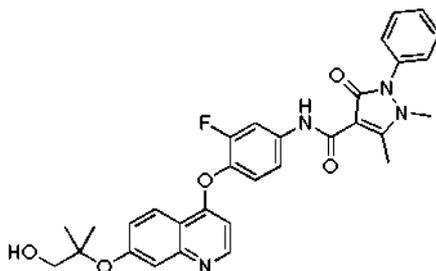
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 usando 2-((4-(4-amino-2-fluorofenoxi)quinolin-7-il)oxi)etanol (90 mg, 0,28 mmol), ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-

pirazol-4-carboxílico (67,8 mg, 0,29 mmol), EDCI (65,9 mg, 0,34 mmol) y HOAT (8 mg, 0,06 mmol) en DCM (3 ml). El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1 para EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (70 mg, 46,3 %).

CL-EM (ESI, ion pos.) m/z: 529 [M+1], $T_r = 3,062$ min;

- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,71 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,78 - 3,82 (dd, $J = 5,32$ Hz, $J = 9,92$ Hz, 2H), 4,16 - 4,19 (t, $J = 5,04$ Hz, $J = 9,76$ Hz, 2H), 4,94 - 4,96 (t, $J = 5,48$ Hz, $J = 11,04$ Hz, 1H), 6,47 - 6,48 (dd, $J = 0,84$ Hz, $J = 5,24$ Hz, 1H) 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,45 (m, 4 H), 7,52 - 7,54 (m, 1H), 7,53 - 7,61 (m, 2H), 7,96 - 8,00 (dd, $J = 2,4$ Hz, 13,08 Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 9,16$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

- 10 **Ejemplo 14 N-(3-fluoro-4-((7-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida**



- 15 Etapa 1) ácido 2-((4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropanoico

A una mezcla de 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolin-7-ol (5 g, 16,7 mmol) y NaOH (6,7 g, 166,7 mmol) en acetona (67 ml) se añadió cloroformo (21,9 g, 183,3 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se volviera de color marrón, la reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. A continuación, se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y la solución resultante se ajustó a pH 3 ~ 4 con una solución 1 N de HCl. La solución resultante se concentró al vacío, y después se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se separó, se concentró al vacío y se trató con un 95 % de EtOH (10 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (2,34 g, 36,4 %).

CL-EM (ESI, ion pos.) m/z: 387 [M+1];

- 25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl $_3$): δ 1,92 (s, 6H), 6,48 - 6,49 (m, 1H), 7,27-7,40 (m, 2H), 7,82(d, 1H, $J = 2,44$ Hz), 8,13 - 8,19 (m, 3H), 8,54 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H).

Etapa 2) 2-((4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropanoato de metilo

- 30 A una solución de ácido 2-((4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropanoico (3 g, 7,75 mmol), EDCI (1,8 g, 9,3 mmol) y HOAT (0,2 g, 1,6 mmol) en CH $_2$ Cl $_2$ (60 ml) se añadió CH $_3$ OH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con 20 ml de CH $_2$ Cl $_2$. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 2:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3 g, 96,5 %).

Etapa 3) 2-((4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-1-ol

- 40 A una solución de 2-((4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropanoato de metilo (3 g, 7,5 mmol) en THF (25 ml) se añadió LiAlH $_4$ (0,34 g, 9 mmol) en porciones a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 4 horas y a continuación se interrumpió con H $_2$ O (30 ml). El disolvente orgánico se retiró al vacío y el residuo se diluyó con DCM (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na $_2$ SO $_4$ y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,95 g, 34,1 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 373 [M+1];

- 45 RMN ^1H (400 MHz, CDCl $_3$): δ 1,47 (s, 6H), 3,72 (s, 2H), 6,55 - 6,56 (m, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 2,28$ Hz, 1H), 8,13 - 8,19 (m, 3H), 8,71 (d, $J = 5,12$ Hz, 1H).

Etapa 4) 2-((4-(4-amino-2-fluorofenoxi)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-1-ol

- 50 A una solución de 2-((4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-1-ol (5,8 g, 15,6 mmol) en THF (23 ml) se añadió una solución de HCOOK (9,16 g, 10,9 mmol) en agua (7,8 ml), seguido de una cantidad catalítica de Pd/C (5 %, 53 % ~ 55 % de contenido de agua). La mezcla se calentó a 45 °C y se agitó durante 12 horas, y a continuación se filtró a través de un lecho de Celite. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na $_2$ SO $_4$ y se concentró al vacío para proporcionar un sólido espumoso de color amarillo. El compuesto del título se purificó mediante una cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM = 1/1) para dar un sólido de color amarillo claro (4,0 g, 75 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 343,1 [M+1];

HPLC: Tr: 7,467 min, pureza: 99,17 % a 254 nm y 99,09 % a 210 nm;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,33 (s, 6H), 3,49 (s, 2H), 5,05 (s, 1H), 5,49 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 6,43 (dd, *J* = 1,0 Hz, *J* = 5,18 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 1,92 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 2,52 Hz, *J* = 13,16 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 8,96 Hz, *J* = 18,04 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 2,36 Hz, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,28 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 9,08 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H).

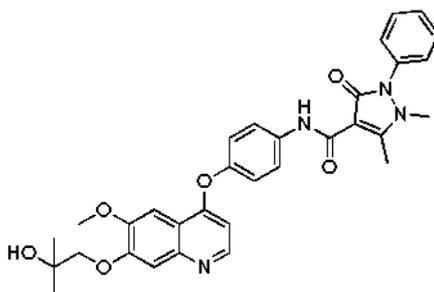
Etapa 5) N-(3-fluoro-4-((7-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución de 2-((4-(4-amino-2-fluorofenoxi)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-1-ol (2,84 g, 8,3 mmol) en DCM (30 ml) se añadió ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (1,97 g, 8,4 mmol), EDCI (1,92 g, 10,0 mmol) y HOAT (0,23 g, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas y después se concentró al vacío. El residuo se agitó en un 95 % de EtOH (50 ml) / agua (30 ml), y a continuación se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (3,52 g, 76,2 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 557,2 [M+1];

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,88 (s, 1H), 8,62 - 8,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,31 - 8,28 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,94 - 7,93 (dd, *J* = 12,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,65 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,55 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,37 - 7,35 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,32 - 7,30 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,24 (dd, *J* = 12,4 Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 6,45 - 6,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).

Ejemplo 15 N-(4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida



Etapa 1) 1-(4-Benciloxi-3-metoxifenil)etanona

Una mezcla de 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona (40 g, 240 mmol), bromuro de bencilo (34,1 ml, 260 mmol) y carbonato potásico (50,0 g, 360 mmol) en DMF (800 ml) se agitó a 40 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo y agua (2000 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (60,66 g, 98 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 257,2 [M+1].

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55 - 7,54 (d, *J* = 2 Hz, 6H), 7,51 - 7,49 (dd, *J* = 2,04 Hz, *J* = 8,36 Hz, 1H), 7,45 - 7,43 (m, 2H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,32 (d, *J* = 7,16 Hz, 1H), 6,90 - 6,88 (d, *J* = 8,36 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

Etapa 2) 1-(4-Benciloxi-5-metoxi-2-nitrofenil)etanona

A una solución de 1-(4-benciloxi-3-metoxifenil)etanona (51,3 g, 200 mmol) en DCM (750 ml) a 0 °C se añadió ácido nítrico (68 %, 21 ml, 300 mmol) gota a gota durante 20 minutos, seguido de ácido sulfúrico (98 %, 16,3 ml, 300 mmol) durante 40 minutos. Se añadió ácido nítrico (14,3 ml, 200 mmol) adicional gota a gota durante otros 20 minutos. La mezcla de reacción a continuación se lavó con agua hasta que el pH era 7 ~ 8, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó en etanol (850 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (40 g, 68 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 302,1 [M+1];

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,66 (s, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 5H), 6,76 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Etapa 3) 1-(2-amino-4-(benciloxi)-5-metoxifenil)etanona

Una suspensión de 1-(4-benciloxi-5-metoxi-2-nitrofenil)etanona (36,00 g, 120 mmol), polvo de hierro (26,80 g, 480 mmol) y HCOONH₄ (31,53 g, 500 mmol) en una mezcla de tolueno/agua (500 ml/500 ml) se agitó a 103 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (500 ml), sea agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (32,1 g, 99 %).

EM(ESI, ion pos.) m/z: 272,2 [M+1];

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,46 - 7,35 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

5 Etapa 4) 7-(benciloxi)-6-metoxiquinolin-4-ol

A una solución de 1-(2-amino-4-(benciloxi)-5-metoxifenil)etanona (29,00 g, 108 mmol) en DME (700 ml) se añadió metóxido sódico (46,70 g, 864 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se añadió formiato de etilo (64 ml, 648 mmol) y la agitación continuó durante 8 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (500 ml) y se neutralizó con HCl 1 N. El sólido resultante se recogió a través de filtración, se lavó con agua y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (15,9 g, 53 %).

EM(ESI, ion pos.) m/z: 282,2 [M+1];

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,58 (s, 1H), 7,77 - 7,75 (d, *J* = 6,84 Hz, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 6H), 5,95 - 5,93 (d, *J* = 6,72 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

15 Etapa 5) 7-(benciloxi)-4-cloro-6-metoxiquinolina

A una solución de 7-(benciloxi)-6-metoxiquinolin-4-ol (24,60 g, 87,45 mmol) en tolueno (75 ml) se añadió oxiclورو de fósforo (90 ml) lentamente. La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml). La solución resultante se vertió en una mezcla de hielo y NaOH 3 N en porciones. El pH de la mezcla se ajustó con NaOH 3 N a 7 ~ 8. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (200 ml) seguido de salmuera (100 ml) y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (22,1 g, 84,5 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 300,01 [M+1];

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,60 - 8,59 (d, *J* = 4,84 Hz, 1H), 7,55 - 7,54 (m, 6H), 5,95 - 5,93 (d, *J* = 6,72 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

25 Etapa 6) 7-(benciloxi)-6-metoxi-4-(4-nitrofenoxi)quinolina

Una suspensión de 7-(benciloxi)-4-cloro-6-metoxiquinolina (20,00 g, 70,92 mmol) y *p*-nitrofenol (13,83 g, 100 mmol) en xileno (40 ml) y *N*-etil-diisopropilamina (90 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla se enfrió a *ta* y se diluyó con EtOH (200 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío a 60 °C durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (22,6 g, 84,3 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 403,1 [M+1];

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,60 - 8,58 (d, *J* = 5,12 Hz, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,31 - 8,31 (d, *J* = 2,08 Hz, 1H), 7,53 - 7,50 (d, *J* = 8,04 Hz, 3H), 7,52 - 7,33 (m, 4H), 7,25 - 7,24 (d, *J* = 2,08 Hz, 1H), 6,68 - 6,67 (d, *J* = 5,12 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

30 Etapa 7) 4-(4-aminofenoxi)-6-metoxiquinolin-7-ol

Una suspensión de 7-(benciloxi)-6-metoxi-4-(4-nitrofenoxi)quinolina (43,00 g, 120 mmol), un 10 % de Pd/C (4,30 g) y HCOOK (89,93 g, 600 mmol) en MeOH/H₂O (345 ml/200 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (300 ml) y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se lavó con agua, se secó al vacío a 60 °C durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (28,8 g, 95,5 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 283,1 [M+1];

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,03 (s, 1H), 8,36 - 8,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,92 - 6,90 (dd, *J* = 6,72 Hz, *J* = 2 Hz, 2H), 6,67 - 6,65 (dd, *J* = 6,68 Hz, *J* = 2,08 Hz, 1H), 6,30 - 6,28 (d, *J* = 5,24 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

35 Etapa 8) N-(4-((7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución de 4-(4-aminofenoxi)-6-metoxiquinolin-7-ol (3,61 g, 12,8 mmol) y ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (2,85 g, 12,27 mmol) en DMF (50 ml) se añadió EDCI (2,81 g, 14,66 mmol) y HOAT (0,33 g, 2,4 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 10 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (200 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío a 60 °C durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,7 g, 89,9 %).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 497,2 [M+1].

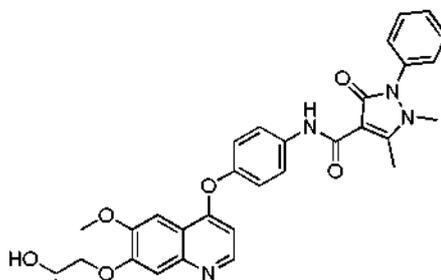
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,99 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 7,84 - 7,82 (d, *J* = 8,76 Hz, 2H), 7,78 - 7,76 (d, *J* = 7,64 Hz, 2H), 7,62 - 7,58 (t, *J* = 7,84 Hz, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,43 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 6,03 - 6,01 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

Etapa 9) N-(4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

5 A una solución de N-(4-((7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (4,93 g, 9,93 mmol) y óxido de isobutileno (8,8 ml, 100 mmol) en DMF/H₂O (21 ml/4 ml) se añadió K₂CO₃ (2,74 g, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se trató con NaH₂PO₄ acuoso (solución saturada, 10 ml) para ajustar el pH de la mezcla a 7 ~ 8. El sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOAc/EtOH (80 ml/15 ml). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,93 g, 34,3 %).

10 EM (ESI, ion pos.) m/z: 569,2 [M+1].

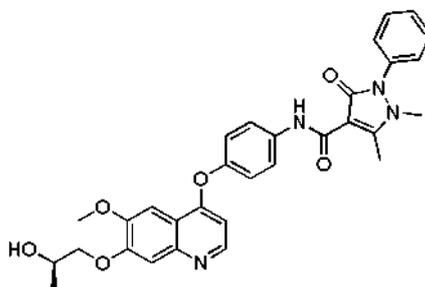
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,83 (s, 1H), 8,40 - 8,46 (d, J = 5,32 Hz, 1H), 7,77 - 7,75 (dd, J = 2,08 Hz, 6,8 Hz, 2H), 7,58 - 7,36 (m, 7H), 7,15 - 7,13 (d, J = 8,92 Hz, 2H), 6,49 - 6,47 (d, J = 5,32 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,99 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,41 (s, 6H).

15 **Ejemplo 16 (S)-N-(4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15 usando N-(4-((7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (4,93 g, 9,93 mmol), (S)-2-metiloxirano (8,8 ml, 150 mmol) y K₂CO₃ (2,74 g, 19,8 mmol) en DMF/H₂O (21 ml/4 ml). El compuesto del título se purificó por a cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1 a 20/1) y se obtuvo en forma de un sólido de color pálido (2,1 g, 38,3 %).

25 EM (ESI, ion pos.) m/z: 555,2 [M+1].

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,78 (s, 1H), 8,46 - 8,47 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 7,74 - 7,77 (d, J = 8,92 Hz, 2H), 7,56 - 7,58 (m, 3H), 7,47 - 7,49 (m, 1H), 7,41(s, 1H), 7,36 - 7,38 (m, 2H), 7,12 - 7,14 (d, J = 8,88 Hz, 2H), 6,47 - 6,48 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 4,32 - 4,36 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,14 - 4,17 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,32 - 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

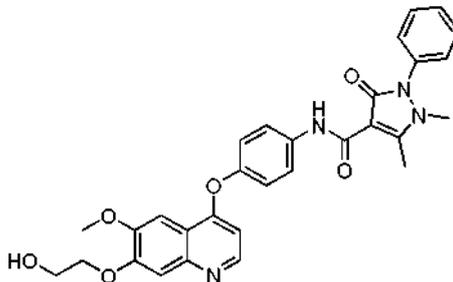
30 **Ejemplo 17 (R)-N-(4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15 usando N-(4-((7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (5,5 g, 11,1 mmol), (R)-2-metiloxirano (8 ml, 111 mmol) y K₂CO₃ (3,1 g, 222,2 mmol) en DMF/H₂O (25 ml/5 ml). El producto en bruto se purificó por a cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH(V/V=40/1)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris-blanco (1,5 g, 25 %).

40 EM (ESI, ion pos.) m/z: 555,2 [M+1].

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,32 - 1,34 (d, J = 8 Hz, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 4,33 - 4,36 (m, 2H), 6,46 - 6,48 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 7,12 - 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,36 - 7,40 (m, 3H), 7,47 - 7,44 (m, 1H), 7,54 - 7,58 (m, 3H), 7,74 - 7,77 (m, 2H), 8,46 - 8,47 (d, J = 4 Hz, 1H).

45

Ejemplo 18 N-(4-((7-(2-hidroxietoxi)-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15 usando N-(4-((7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (5 g, 10 mmol), oxirano (5,8 ml, 100 mmol) y K_2CO_3 (2,74 g, 2 mmol) en DMF/ H_2O (24 ml/6 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH=30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco pálido (0,8 g, 15 %).

10 EM (ESI, ion pos.) m/z: 541,2 [M+1].

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,83 (s, 1H), 8,45 - 8,46 (d, $J = 5,24$ Hz, 1H), 7,71 - 7,74 (m, 2H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,49 - 7,53 (m, 2H), 7,42 - 7,44 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,22 - 7,24 (d, $J = 8,92$ Hz, 2H), 6,46 - 6,47 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

15 ENSAYOS BIOLÓGICOS

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de tirosina quinasas receptoras, tales como actividad relacionada de c-Met, VEGFR y Axl y como agentes anti tumorales en modelos de xenoinjerto animal se puede evaluar cómo sigue a continuación. Los resultados del ensayo demuestran que ciertos compuestos de la presente invención inhiben de forma potente la fosforilación de c-Met, VEGFR-2 y Axl en células, y demuestran una actividad antitumoral dependiente de la dosis, potente en ciertos modelos de xenoinjerto.

Ensayos de Quinasa

25 Los ensayos de quinasa se pueden realizar por medición de la incorporación de \square - ^{33}P ATP en proteína básica de mielina inmovilizada (MBP). Las placas de 384 pocillos de color blanco de unión elevada (Greiner) se revisten con MBP (Sigma n.º M-1891) mediante incubación de 60 μ l/pocillo de 20 μ g/ml de MBP en solución salina tamponada con Tris (TBS; Tris 50 mM a pH 8,0, NaCl 138 mM, KCl 2,7 mM) durante 24 horas a 4 °C. Las placas se lavan 3X con 100 μ l de TBS. Las reacciones de quinasa se realizan en un volumen total de 34 μ l en tampón de quinasa (Hepes 5 mM a pH 7,6, NaCl 15 mM, gamma globulina bovina al 0,01 % (Sigma n.º I-5506), $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, TritonX-100 al 0,02 %). Las diluciones del compuesto se realizan en DMSO y se añaden a los pocillos de ensayo hasta una concentración final de DMSO de un 1 %. Cada punto de datos se mide por duplicado, y se realizan al menos dos ensayos por duplicado para cada determinación de compuesto individual. La enzima se añade a concentraciones finales de 10 nM o 20 nM, por ejemplo. Una mezcla de ATP sin etiquetar y \square - ^{33}P ATP se añade para comenzar la reacción (2 x 10^6 cpm de \square - ^{33}P ATP por pocillo (3000 Ci/mmol) y ATP sin etiquetar 10 μ M, por lo general. Las reacciones se realizan durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. Las placas se lavan 7x con TBS, seguido de la adición de 50 μ l/pocillo de fluido de centelleo (Wallac). Las placas se leen usando un contador Wallac Trilux. Este es solamente un formato para ensayos de este tipo; otros diversos formatos son posibles, como sabe un experto en la materia.

40 El procedimiento de ensayo mencionado anteriormente se puede usar para determinar la CI_{50} para inhibición y/o la constante de inhibir, K_i . La CI_{50} se define como la concentración de compuesto necesaria para reducir la actividad enzimática en un 50 % en las condiciones del ensayo. El valor de CI_{50} se calcula mediante la preparación de una curva de 10 puntos usando una serie de dilución $\frac{1}{2}$ log (por ejemplo, una curva habitual se puede preparar usando las siguientes concentraciones del compuesto; 100 μ M, 30 μ M, 10 μ M, 3 μ M, 1 μ M, 0,3 μ M, 0,1 μ M, 0,03 μ M, 0,01 μ M y 0 μ M).

Los ensayos de quinasa descritos en el presente documento se realizaron en Millipore UK Ltd, Dundee Technology Park, Dundee DD2 1SW, UK.

Ensayo de c-Met (h)

Met (h) se incuba con MOPS 8 mM a pH 7,0, EDTA 0,2 mM, KKKSPGEYVNIEFG 250 μ M, Acetato de Mg 10 mM e $[\gamma$ - ^{33}P ATP] (actividad específica de aprox. 500 cpm/pmol, concentración según sea necesario). La reacción comienza mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de un periodo de incubación de 40 minutos a

temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de una solución de ácido fosfórico al 3 %. A continuación se hace una aplicación puntual de 10 µl de la reacción en una tira de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y recuento de centelleo.

5 Ensayo de KDR (h) (VEGF-R2(h))

10 KDR (h) se incuba con MOPS 8 mM a pH 7,0, EDTA 0,2 mM, 0,33 mg/ml de proteína básica de mielina, Acetato de Mg 10 mM e [γ -³³P ATP] (actividad específica de aprox. 500 cpm/pmol, concentración según sea necesario). La reacción comienza mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de un periodo de incubación de 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de una solución de ácido fosfórico al 3 %. A continuación se hace una aplicación puntual de 10 µl de la reacción en una tira de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y recuento de centelleo.

15 Ensayo de Axl (h)

20 Axl (h) se incuba con MOPS 8 mM a pH 7,0, EDTA 0,2 mM, KSRGDYMTMQIG 250 µM, Acetato de Mg 10 mM e [γ -³³P ATP] (actividad específica de aprox. 500 cpm/pmol, concentración según sea necesario). La reacción comienza mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de un periodo de incubación de 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de una solución de ácido fosfórico al 3 %. A continuación se hace una aplicación puntual de 10 µl de la reacción en una tira de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y recuento de centelleo.

25 Los compuestos desvelados en el presente documento presentan potentes actividades en los ensayos de c-Met(h), KDR(h) y Axl(h). La Tabla 2 enumera las CI₅₀ de algunos ejemplos descritos en el presente documento en los ensayos de c-Met(h), KDR(h) y Axl(h).

Tabla 2

Ejemplo n.º	CI ₅₀ (nM)		
	c-Met (h)	KDR (h)	Axl (h)
Ejemplo 1	19	37	11
Ejemplo 2	7	23	ND
Ejemplo 4	10	40	17
Ejemplo 9	13	ND	5
Ejemplo 11	15	ND	ND
Ejemplo 12	13	ND	ND
Ejemplo 14	27	ND	ND
ND: No Determinado.			

30 **Ensayos de fosforilación celular**

35 Por lo general, las células se incubaron previamente con compuestos de ensayo para permitir una unión minuciosa de la diana. El nivel de autofosforilación se determinó mediante una técnica de ELISA de Sándwich. Los valores de CI₅₀ se determinan mediante ensayos de 8 concentraciones del compuesto en etapas semilogarítmicas (cada concentración por duplicado). Las etapas del ensayo de fosforilación celular se ilustran en la Figura 1. Los ensayos de fosforilación celular descritos en el presente documento se realizaron en ProQinase GmbH, Breisacher Straße 117 D-79106, Freiburg, Alemania.

Ensayo de fosforilación de c-Met

40 Se sabe que la línea de células MKN45 de adenocarcinoma gástrico humano sobreexpresa c-Met. La sobreexpresión de c-Met da como resultado una autofosforilación dependiente del ligando, constitutiva de la quinasa. Mediante la adición de SU11274, los niveles de fosfo-MET disminuyen en gran medida y por lo tanto se consiguió un comportamiento dinámico para determinar potenciales inhibitorias de los compuestos. La señal de fosfo-MET se cuantifica posteriormente mediante una técnica de ELISA de Sándwich. El ensayo se valida basándose en
45 inhibidores conocidos de la actividad de quinasas de MET.

Ensayo de fosforilación de VEGF-R2

Se sabe que las células endoteliales de la vena umbilical humana inmortalizadas (HUE) sobreexpresan VEGF-R2 humano. La estimulación de estas células con su ligando fisiológico, VEGF-A, da como resultado una fuerte autofosforilación del receptor. Los compuestos se incuban previamente antes de la estimulación celular para permitir una unión minuciosa a la diana. Las condiciones de estimulación se optimizan para determinar la inhibición relacionada con la dosis de la señal de fosfo-VEGF-R2, que posteriormente se cuantifica mediante una técnica de ELISA de Sándwich. El ensayo se valida basándose en inhibidores conocidos de la actividad de quinasa de VEGF-R2.

Ensayo de fosforilación de Axl

Un ensayo de fosforilación de AXL celular se generó en un fondo de fibroblasto embrionario de ratón (MEF). Las células se transfectar aun para expresar una proteína de AXL de longitud completa. Después de selección clonal, se obtuvo una línea celular transformada con un alto nivel de AXL autofosforilado. Mediante la adición de niveles de Estaurosporina, los niveles de fosfo-AXL disminuyen en gran medida y por lo tanto, se consiguió un comportamiento dinámico para determinar los potenciales inhibitorias de los compuestos. Los niveles de fosfoAXL se cuantifican con una técnica de ELISA de Sándwich.

Los compuestos desvelados en el presente documento por lo general presentaban actividades potentes en los ensayos de fosforilación celular de c-Met, VEGF-R2 y Axl(h). Por ejemplo, Las CI_{50} del Ejemplo 1 eran 6,9, 1,7 y < 1,0 nM en los ensayos de fosforilación celular de c-Met, VEGF-R2 y Axl, respectivamente.

Modelos de xenoinjerto de tumor

La eficacia de los compuestos desvelados en el presente documento se evaluó en un modelo murino estándar de tumorigénesis. Las células de tumor humano (células U87MG de glioblastoma, células MKN45 de Adenocarcinoma Gástrico, células Caki-1 de carcinoma renal, células HUH 7 de hepatocarcinoma, células epiteliales NCI-H441 de adenocarcinoma de pulmón, células MDA-MB-231 de adenocarcinoma de mama, células SMMC-7721 de hepatoma, todas de la ATCC) se desarrollaron en cultivo, se cosecharon y se inyectaron por vía subcutánea en el costado trasero de ratones desnudos atímicos hembra de 6-7 semanas de edad (BALB/cA nu/nu, Shanghai SLAC Laboratory Animal, Co.) (n = 10 para el grupo de vehículo, n = 8 para cada grupo de dosificación). Cuando los tumores alcanzaron un volumen de 100-250 mm³, los animales se dividieron de forma aleatoria en control de vehículo (por ejemplo, HPMC al 2 % + Tween-80 al 1 % en agua) y grupos de compuesto. La administración posterior del compuesto mediante sonda oral (por ejemplo, 3 - 50 mpk/dosis, disuelto en HPMC al 2 % + Tween-80 al 1 % en agua) comienza en cualquier parte desde el día 0 hasta el día 15 después de la estimulación con células tumorales y por lo general continúa una vez al día para la duración del experimento. Los estudios que usan modelos de xenoinjerto de tumor descreídos en el presente documento se realizaron en el Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, 555 Zu Chong Zhi Road, Zhang Jiang Hi-Tech Park, Pudong, Shanghai, 201203, China.

Análisis de Inhibición del Crecimiento Tumoral (TGI)

La evolución del crecimiento tumoral se evalúa mediante los volúmenes tumorales y se registra como una función del tiempo. Los ejes largo (L) y corto (W) de los tumores subcutáneo se midieron con calibradores dos veces a la semana, y el volumen del tumor (TV) se calculó como $(L \times W^2)/2$. La TGI se calculó a partir de la diferencia entre los volúmenes morales medios de ratones tratados con vehículo y tratados con fármaco, expresados como un porcentaje del volumen tumoral medio del grupo de control tratado con vehículo, con la siguiente relación:

$$\%TGI = \left(\frac{\text{Volumen Tumoral Medio}_{\text{control}} - \text{Volumen Tumoral Medio}_{\text{relacionado con el fármaco}}}{\text{Volumen Tumoral Medio}_{\text{control}}} \right) \times 100$$

El análisis estadístico inicial se realiza mediante análisis de varianza con mediciones repetidas (RMANOVA). Seguido por ensayo *post hoc* de Scheffe para comparaciones múltiples. El vehículo solo (HPMC al 2 % + Tween-80 al 1 %, o similares) es el control negativo.

La Figura 2 ilustra los efectos de inhibición del crecimiento tumoral del Ejemplo 1 en el modelo MDA-MB-231 de adenocarcinoma de mama. El Ejemplo 1 se administró por vía oral (p.o.) a dosis de 10, 20 y 40 mg/kg una vez al día (QD), durante 21 días consecutivos. Todas las dosis produjeron una inhibición dependiente de la dosis, estadísticamente significativa, del crecimiento de los tumores MDA-MB-231 desarrollados por vía subcutánea en ratones desnudos atímicos. El último día del tratamiento (Día 21), las dosis de 10, 20 y 40 mg/kg disminuyeron el volumen tumoral medio en un 97 %, un 112 %, y un 120 % (TGI), respectivamente, en comparación con el volumen

tumoral medio del grupo tratado con vehículo.

La Figura 3 ilustra los efectos de inhibición del crecimiento tumoral del Ejemplo 2 en el modelo MDA-MB-231 de adenocarcinoma de mama. El Ejemplo 2 se administró por vía oral (p.o.) a dosis de 10, 20 y 40 mg/kg una vez al día (QD), durante 21 días consecutivos. Todas las dosis produjeron una inhibición dependiente de la dosis, estadísticamente significativa, del crecimiento de los tumores MDA-MB-231 desarrollados por vía subcutánea en ratones desnudos atímicos. El último día del tratamiento (Día 21), las dosis de 10, 20 y 40 mg/kg disminuyeron el volumen tumoral medio en un 72 %, un 87 %, y un 96 % (TGI), respectivamente, en comparación con el volumen tumoral medio del grupo tratado con vehículo.

El Ejemplo 1 también se administró por vía oral (p.o.) una vez al día (QD), durante 14-21 días en diversos modelos de xenoinjerto en animal. A dosis de 20 mg/kg, el Ejemplo 1 producía una inhibición estadísticamente significativa del crecimiento de ciertos tumores desarrollados por vía subcutánea a ratones desnudos atímicos. Los resultados del estudio de xenoinjerto a modo de ejemplo de los Ejemplos 1, 2 y 9 se enumeran en la Tabla 3.

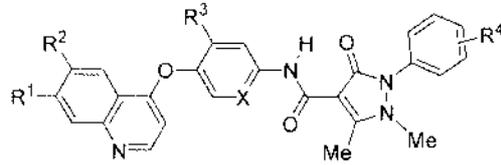
Tabla 3

% de TGI (el último día de la dosificación)	Modelos de xenoinjerto (programa de dosificación, días)					
	MKN45 (16 días)	Caki-1 (21 días)	NCI-H441 (21 días)	Huh-7 (14 días)	U87MG (16 días)	MDA-MB-231 (21 Días)
Ejemplo 1	97 (20 mpg)	87 (20 mpg)	97 (20 mpg)	53 (20 mpg)	98 (10 mpg)	97 (10 mpg)
Ejemplo 2	22 (20 mpg)	ND	ND	ND	ND	72 (10 mpg)
Ejemplo 9	ND	ND	ND	ND	97 (10 mpg)	ND

ND: No Determinado; mpg : mg/kg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



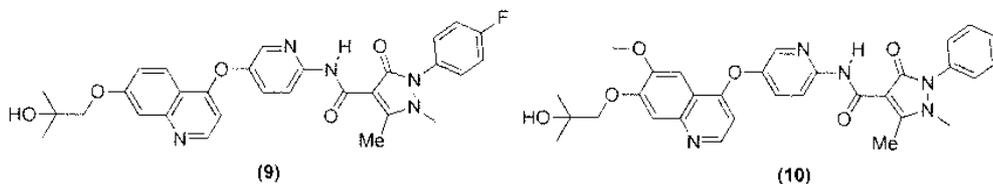
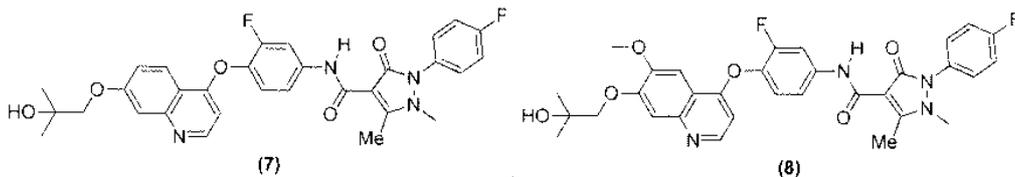
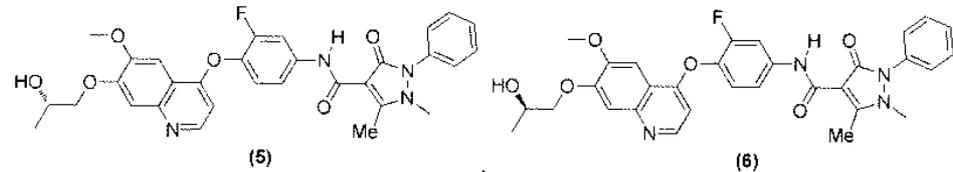
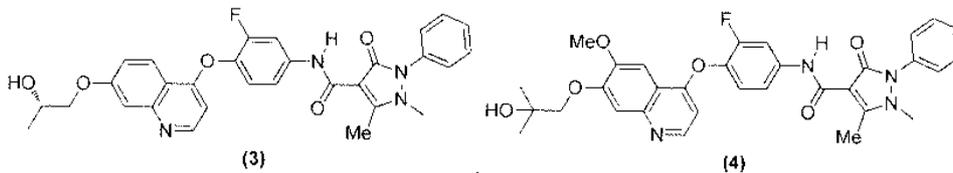
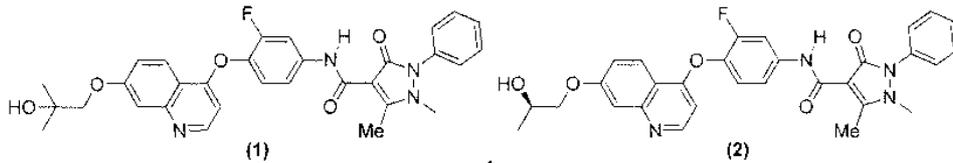
(I)

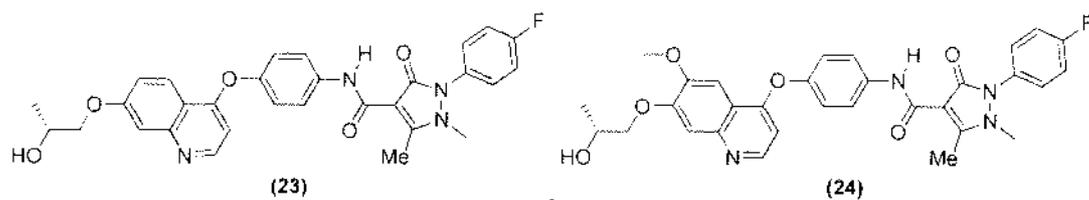
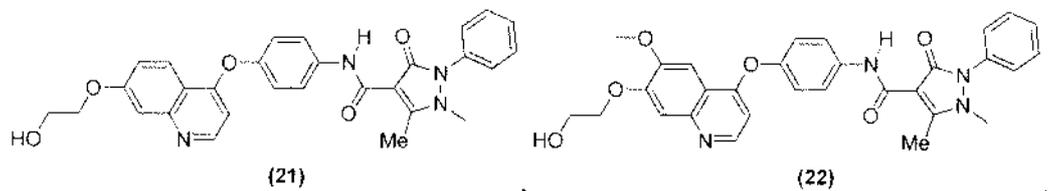
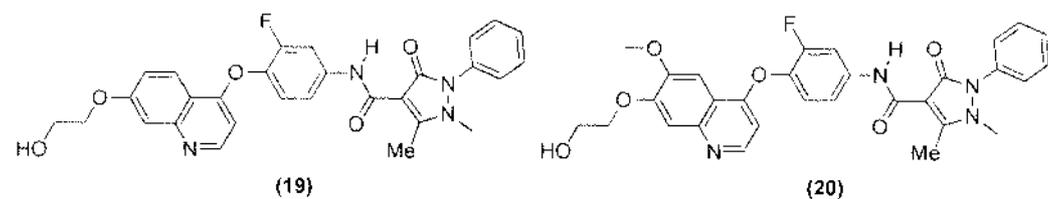
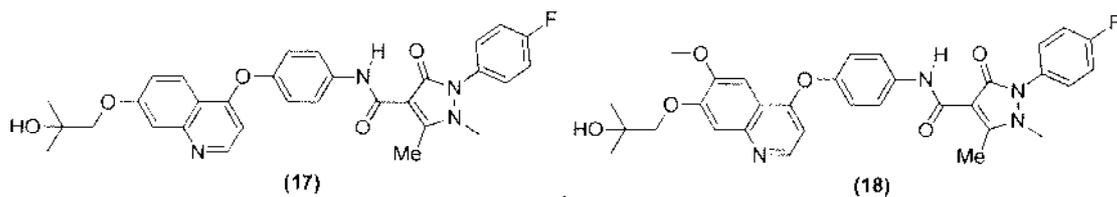
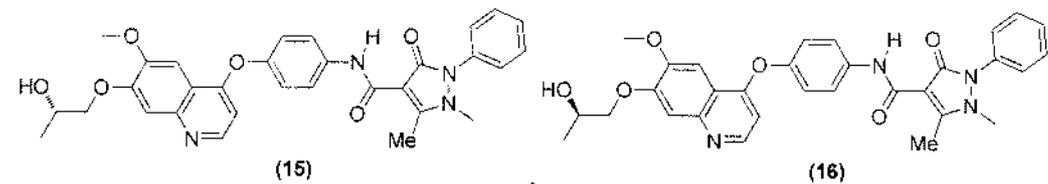
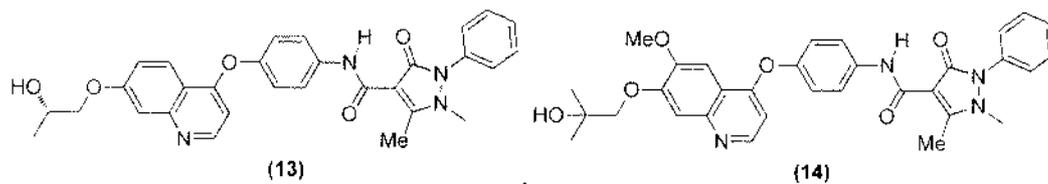
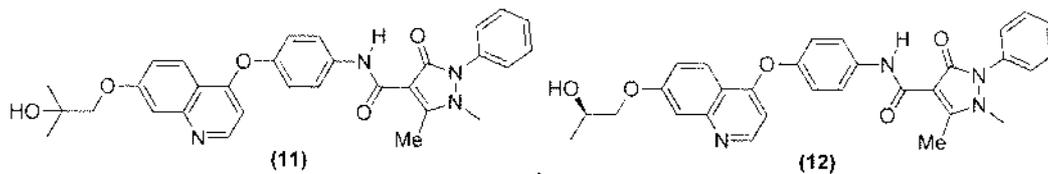
5 o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

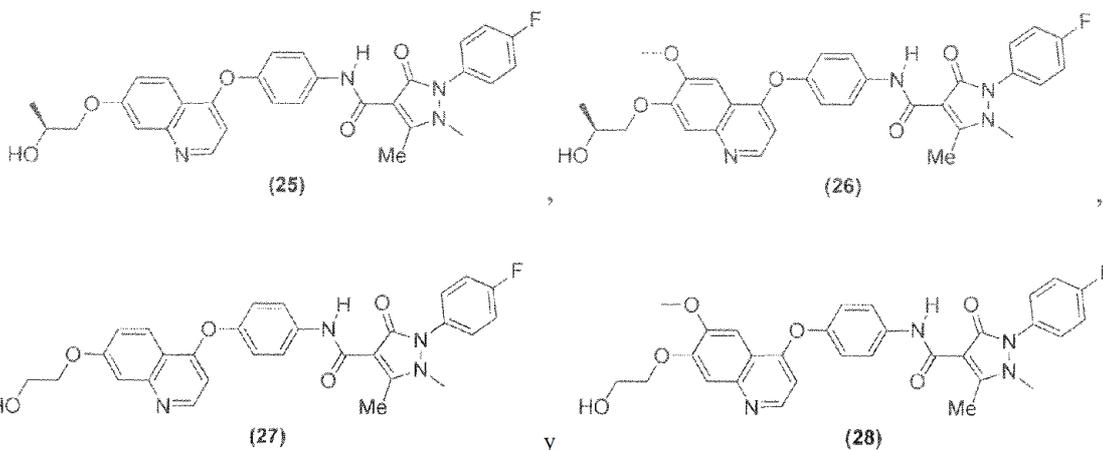
10 R¹ es hidroxialcoxi C₂₋₆, R² es H o metoxi, R³ es H o F, R⁴ es H, F, Cl, Br, I, CN, haloalquilo C₁₋₃, heterociclilo C₂₋₅, heterociclil C₂₋₅-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃ y X es CH o N, en donde el hidroxialcoxi es un radical alcoxil lineal o ramificado sustituido con uno o más radicales hidroxilo.

15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² es H o metoxi; R³ es H o F; R⁴ es H o F; y X es CH.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² es H, R³ es H o F, R⁴ es H, y X es CH.

4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una de las siguientes estructuras:







o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo, un excipiente, un diluyente, un adyuvante, un vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

10 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende adicionalmente un agente terapéutico seleccionado entre un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo, un agente para tratar aterosclerosis, un agente para tratar fibrosis pulmonar y combinaciones de los mismos.

15 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el agente terapéutico adicional es adriamicina, rapamicina, temsirolimus, everolimus, ixabepilona, gemcitabina, ciclofosfamida, dexametasona, etopósido, fluorouracilo, afatinib, alisertib, amuvatinib, axitinib, bosutinib, brivanib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, crizotinib, dabrafenib, dacomitinib, dasatinib, danusertib, dovitinib, erlotinib, foretinib, ganetespib, gefitinib, ibrutinib, imatinib, iniparib, lapatinib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, momelotinib, motesanib, neratinib, niraparib, nilotinib, oprozomib, olaparib, pazopanib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, ruxolitinib, saracatinib, saridegib, sorafenib, sunitinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, vandetanib, veliparib, Vemurafenib, vismodegib, volasertib, un interferón, carboplatino, topotecán, taxol, vinblastina, vincristina, temozolomida, tositumomab, trabectedina, belimumab, bevacizumab, brentuximab, cetuximab, gemtuzumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, ranibizumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab o una combinación de los mismos.

25 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 para su uso en prevención, gestión, tratamiento o disminución de la gravedad de un trastorno proliferativo en un paciente.

30 9. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el trastorno proliferativo es cáncer metastásico, cáncer de colon, adenocarcinoma gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer de la cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer del SNC, glioblastoma, un trastorno mieloproliferativo, aterosclerosis o fibrosis pulmonar.

35 10. Un método para inhibir o modular la actividad de proteína quinasa en una muestra biológica fuera de un organismo vivo, que comprende poner en contacto una muestra biológica con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7.

40 11. El método de la reivindicación 10, en el que las proteínas quinasas son tirosina quinasas receptoras.

12. El método de la reivindicación 11, en el que las tirosina quinasas receptoras son VEGFR, c-Met y Axl.

Figura 1 Etapas del ensayo de fosforilación celular

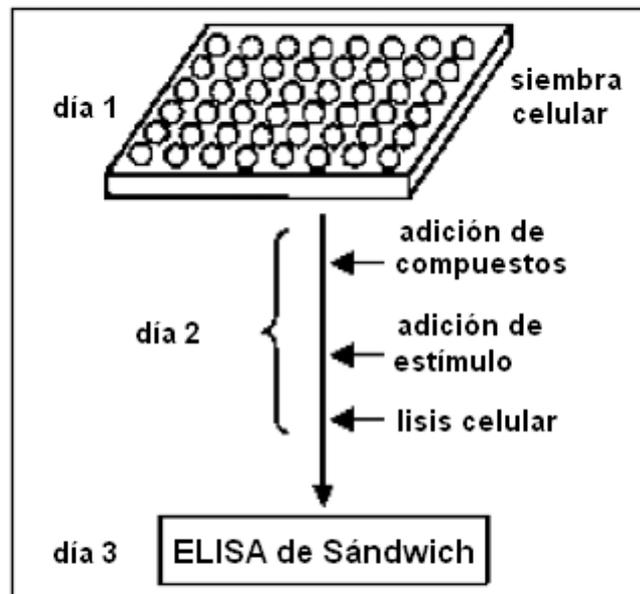


Figura 2 El Ejemplo 1 Inhibía el Crecimiento de Tumores de Xenoinjerto de MDA-MB-231 en Ratones Desnudos Atímicos

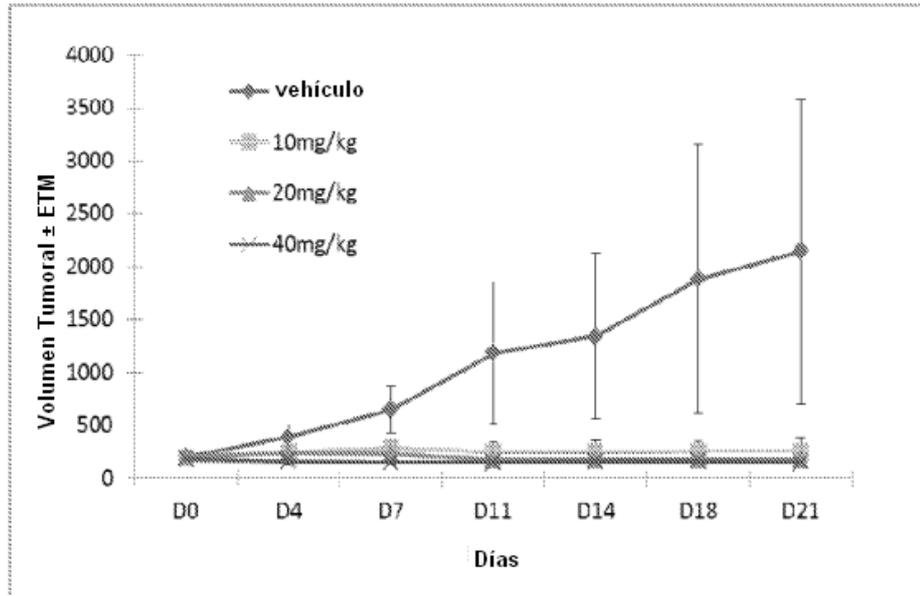


Figura 3 El Ejemplo 2 Inhibía el Crecimiento de Tumores de Xenoinjerto de MDA-MB-231 en Ratones Desnudos Atímicos

