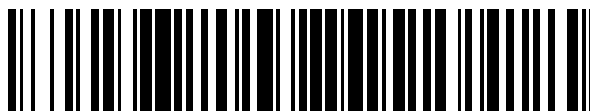


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 530**

51 Int. Cl.:

C07D 491/056 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/4741 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2011 PCT/CN2011/077169**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2012 WO12006960**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2011 E 11806302 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2593462**

54 Título: **Nuevos derivados heterocíclicos condensados útiles como inhibidores de la tirosina quinasa c-Met**

30 Prioridad:
14.07.2010 WO PCT/CN2010/001060

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.01.2017

73 Titular/es:
**BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
589 Hongfeng Rd.
Yuhang, Zhejiang 311100, CN**

72 Inventor/es:
**HU, SHAOJING;
WANG, FEI;
LONG, WEI;
SHEN, XIAOYAN;
TAN, FENLAI y
WANG, YINXIANG**

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 598 530 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

Nuevos derivados heterocíclicos condensados útiles como inhibidores de la tirosina quinasa c-Met

Campo técnico

- 5 Esta invención se refiere a algunos derivados nuevos de quinazolina condensados como inhibidores de c-Met, a sus síntesis y a tales compuestos para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por c-Met. Más concretamente, esta invención se refiere a derivados heterocíclicos condensados útiles como inhibidores de c-Met, a métodos para producir tales compuestos y a tales compuestos para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por c-Met.

Antecedentes de la técnica

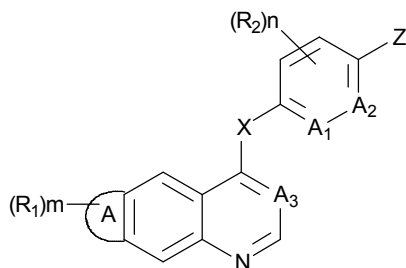
- 10 El estudio de las rutas de transducción de señales en estados normales y patológicos es de gran interés debido al beneficio terapéutico potencial que surge de nuevos agentes moleculares dirigidos a algunas de estas rutas asociadas con la enfermedad.

- 15 Las tirosina quinasas receptoras (RTKs) son enzimas clave en las rutas de transducción de señales que catalizan la autofosforilación de restos de tirosina dentro del dominio citosólico C-terminal de la proteína. Esto genera sitios de acoplamiento para la obtención de proteínas aguas abajo y la subsiguiente propagación de señales implicadas en una serie de eventos celulares que incluyen el crecimiento, proliferación y supervivencia. Más en general, la señalización de quinasas desreguladas está implicada en una diversa gama de estados patológicos que incluyen trastornos inmunológicos e inflamatorios, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. Las tirosina quinasas receptoras conocidas incluyen 20 familias y muchas son oncogenes (Blume-Jensen P et al. 2001. Nature 411 355-365). C-Met es el miembro prototípico de una subfamilia de RTKs que incluye las proteínas relacionadas Ron (receptor de proteína estimulante de macrófagos) y su ortólogo de pollo, Sea. El ligando endógeno es el factor de crecimiento y motilidad, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, conocido también como factor de dispersión). C-Met y HGF se expresan en una gama de tipos de tejidos, aunque su expresión está normalmente restringida a células de origen epitelial y mesenquimal. En cambio, las células tumorales expresan frecuentemente c-Met constitutivamente activado.

- 25 Existe en la actualidad un grupo creciente de pruebas convincentes, a partir de estudios en animales y pacientes con cáncer, de que la señalización de HGF-Met juega un papel importante en el desarrollo y progresión de la malignidad y se asocia en particular con fenotipos invasivos. C-Met y HGF están muy expresados en relación con el tejido circundante en numerosos cánceres y su expresión se correlaciona con mal pronóstico de pacientes (Jiang, W et al. 1999 Crit. Rev. Oncol.-hematol, 29, 209-248). Las activaciones de mutaciones puntuales en el dominio quinasa de c-Met están implicadas en la causa de formas esporádicas y hereditarias de carcinoma renal papilar (Danilkovitch-Miagkova, A et al 2002. 1 J. Clin. Invest. 109, 863-867). C-Met es un marcador para el cáncer y malignidad y se puede esperar que los agentes que inhiben la señalización de c-Met-HGF mejoren la progresión de la enfermedad en cánceres relevantes.

Compendio de la invención

- 35 Se ha descubierto ahora que una nueva clase de piridinas condensadas son inhibidores eficaces de c-Met. La presente invención se dirige a nuevos compuestos que tienen actividad inhibitoria de c-Met. Los compuestos de la invención tienen la estructura general de la fórmula I:



fórmula I

en donde:

- 40 A es un anillo de 5-18 miembros;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alquino(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, alcanóilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, arilsulfonilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, oxo, carbamoilo, alcoxilo(C₁-C₈),

alqueniloxilo(C₂-C₈), alquinoxilo(C₂-C₈), alquil(C₁-C₈)-tío, N-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, alcaniloxilo(C₁-C₈), alcanil(C₁-C₈)-amino, alquinoxilo(C₃-C₈)-amino, N-alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo, y N,N-di-alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo;

m es un número entero de 0 a 3;

5 A₁ y A₂, cada uno independientemente, se seleccionan de =N-, =C(R₂)-;

A₃ se selecciona de =N-, =C(H)-, y =C(CN)-;

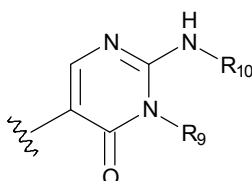
X se selecciona del grupo que consiste en NR₂₀, CHR₂₁, O, y S; dichos R₂₀ y R₂₁ son cada uno independientemente H o alquilo(C₁-C₈);

10 R₂ se selecciona de -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR₅, -NR₅R₆, -S(O)₀₋₂R₅, -SO₂NR₅R₆, -CO₂R₅, -C(O)NR₅R₆, -N(R₃)SO₂R₅, -N(R₅)C(O)R₆, -N(R₅)CO₂R₆, -C(O)R₅, y alquilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo y ciclohexilo;

15 R₅ y R₆, cada uno independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alquino(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alcanilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo; alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, arilsulfonilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, oxo, carbamoilo, alcoxi(C₁-C₈), alqueniloxilo(C₂-C₈), alquinoxilo(C₂-C₈), alquil(C₁-C₈)-tío, N-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, alcaniloxilo(C₁-C₈), alcanil(C₁-C₈)-amino, alquinoxilo(C₃-C₈)-amino, N-
20 alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo, y N,N-di-alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo; alquil(C₁-C₈)-arilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-heterociclilo sustituido o sin sustituir;

n es un número entero de 0 a 4;

Z es -NR₃R₄ o un grupo que tiene la fórmula II

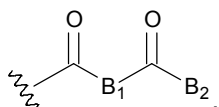


Fórmula II

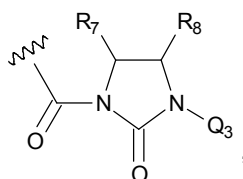
25 R₉ y R₁₀ son, independientemente cada uno, alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alquino(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alcanilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, o arilsulfonilo;

30 R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alquino(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alcanilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, arilsulfonilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, oxo, carbamoilo, alcoxi(C₁-C₈), alqueniloxilo(C₂-C₈), alquinoxilo(C₂-C₈), alquil(C₁-C₈)-tío, N-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, alcaniloxilo(C₁-C₈), alcanil(C₁-C₈)-amino, alquinoxilo(C₃-C₈)-amino, N-alquil(C₁-C₈)-
35 sulfamoilo, y N,N-di-alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo;

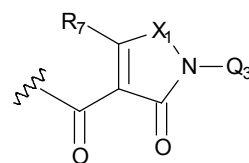
R₄ es de la Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, Fórmula VI, o Fórmula VII:



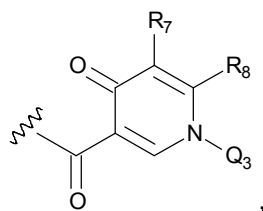
Fórmula III



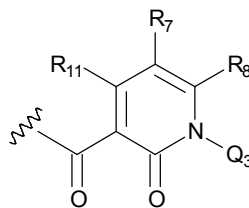
Fórmula IV



Fórmula V

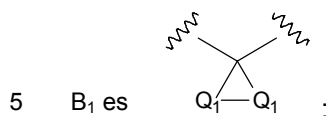


Fórmula VI



Fórmula VII

en donde,



Q₁ es C(R₅)₂;

B₂ es NHQ₂;

10 Q₂ es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-arilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-heteroarilo, o alquil(C₁-C₈)-heterociclilo sustituido o sin sustituir;

o B₁ y B₂, junto con el grupo -C(O)- al que están unidos, forman un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir;

15 Q₃ es hidrógeno, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-arilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-heteroarilo sustituido o sin sustituir, o alquil(C₁-C₈)-heterociclilo sustituido o sin sustituir;

X₁ es NR₈ o CR₇R₈;

20 R₇, R₈ y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alquino(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alcanoílo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, N-alquil(C₁-C₈)-carbamoílo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-carbamoílo, alcanoíloxilo(C₁-C₈), arilsulfonilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, oxo, carbamoílo, alcoxilo(C₁-C₈), alquenoíloxilo(C₂-C₈), alquinoíloxilo(C₂-C₈), alquil(C₁-C₈)-tío, alcanoil(C₁-C₈)-amino, alquinoil(C₃-C₈)-amino, N-alquil(C₁-C₈)-sulfamoílo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-sulfamoílo; alquil(C₁-C₈)-arilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-heteroarilo sustituido o sin sustituir, o alquil(C₁-C₈)-heterociclilo sustituido o sin sustituir.

25 La presente invención también se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o solvato del compuesto de la Fórmula I.

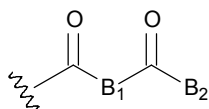
En una realización preferida, el anillo A comprende además 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S, y N. En una realización, dichos 1 a 6 heteroátomos son independientemente oxígeno o nitrógeno.

30 En una realización preferida, R₁ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), arilo, heteroarilo, heterociclilo, (halo)₁₋₃-alquilo(C₁-C₈), hidroxil-alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₈), ciano-alquilo(C₁-C₈), amino-alquilo(C₁-C₈), aril-alquilo(C₁-C₈), heteroaril-alquilo(C₁-C₈), heterociclil-alquilo(C₁-C₈), (halo)₁₋₃-alqueno(C₂-C₈), hidroxil-alqueno(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₄)-alqueno(C₂-C₈), ciano-alqueno(C₂-C₈), amino-alqueno(C₂-C₈), aril-alqueno(C₂-C₈), heteroaril-alqueno(C₂-C₈), heterociclil-alqueno(C₂-C₈), (halo)₁₋₃-alquino(C₂-C₈), hidroxil-alquino(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₄)-alquino(C₂-C₈), ciano-alquino(C₂-C₈), amino-alquino(C₂-C₈), aril-alquino(C₂-C₈), heteroaril-alquino(C₂-C₈), heterociclil-alquino(C₂-C₈), alcanoílo(C₁-C₈), aril-alcanoílo(C₁-C₈), heteroaril-alcanoílo(C₁-C₈), heterociclil-alcanoílo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, aril-alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, heteroaril-alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, heterociclil-alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, arilsulfonilo, aril-alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, heteroaril-alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, heterociclil-alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, oxo, carbamoílo, alcoxilo(C₁-C₈), alquenoíloxilo(C₂-C₈), alquinoíloxilo(C₂-C₈), alquil(C₁-C₈)-tío, N-alquil(C₁-C₈)-carbamoílo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-carbamoílo, alcanoíloxilo(C₁-C₈), alcanoil(C₁-C₈)-amino, alquenoil(C₃-C₈)-amino, N-alquil(C₁-C₈)-sulfamoílo, y N,N-di-alquil(C₁-C₈)-sulfamoílo.

En otra realización preferida, el antedicho amino, amino-alquilo(C₁-C₈), amino-alquenilo(C₂-C₈) o amino-alquinilo(C₂-C₈) en R₁ está sustituido con dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈).

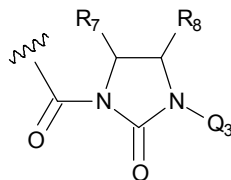
5 En otra realización preferida, cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el interior lleva opcionalmente uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), alcoxilo(C₁-C₈).

En una realización preferida, R₄ se selecciona del grupo que tiene la fórmula III:



Fórmula III.

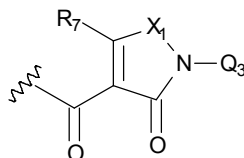
En otra realización preferida, R₄ se selecciona del grupo que tiene la fórmula IV:



Fórmula IV.

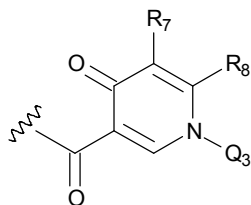
10

En otra realización preferida, R₄ se selecciona del grupo que tiene la fórmula V:



Fórmula V.

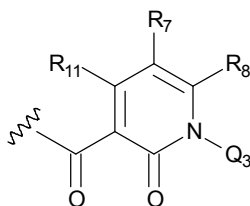
En otra realización preferida, R₄ se selecciona del grupo que tiene la fórmula VI:



Fórmula VI.


15

En otra realización preferida, R₄ se selecciona del grupo que tiene la fórmula VII:



Fórmula VII.

En una realización del compuesto de la Fórmula I,  es un anillo de 5-12 miembros sustituido o sin sustituir.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I,  es un anillo heterocíclico de 5, 7, 9, 11, 12 ó 18 miembros sustituido o sin sustituir.

- 5 En otra realización del compuesto de la Fórmula I,  contiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 heteroátomos, siendo cada uno independientemente oxígeno o nitrógeno.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, el sustituyente R_1 es halógeno.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, el sustituyente R_1 es fluoruro.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, m es un número entero de 0 a 2.

- 10 En otra realización del compuesto de la Fórmula I, el sustituyente R_1 es fluoruro y m es 1 ó 2.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, A_2 es =N-.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, A_1 es =C(R_2)-, y R_2 es halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, o -NH₂.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, A_2 es =N- y A_1 es =CH-.

- 15 En otra realización del compuesto de la Fórmula I, A_1 es =CH- ó =CF-, y A_2 es =CH-.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, A_3 es =N- o =C(H)-.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, X es NR₂₀ o CHR₂₁, y R_{20} y R_{21} son independientemente cada uno H o alquilo(C₁-C₃).

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, X es O, S, o NH.

- 20 En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R_2 es halógeno.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R_2 es F.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R_3 es hidrógeno.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, cada Q_1 es CH₂.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, Q_2 es fenilo o fenilo halosustituido.

- 25 En otra realización del compuesto de la Fórmula I, Q_2 es fenilo fluorosustituido.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, Q_3 es fenilo sustituido o sin sustituir.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, Q_3 es fenilo o fenilo halosustituido.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, Q_3 es fenilo o fenilo fluorosustituido.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, X_1 es NR₈, y R_8 es alquilo(C₁-C₆).

- 30 En otra realización del compuesto de la Fórmula I, X_1 es NCH₃.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R_7 , R_8 y R_{11} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R_7 , R_8 y R_{11} son cada uno hidrógeno.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R_7 es alquilo(C₁-C₆), fenilo o fenilo halosustituido.

- 35 En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R_7 es -CH₃ o fenilo fluorosustituido.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R_8 es hidrógeno.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R_5 y R_6 son cada uno independientemente hidrógeno.

En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R_9 y R_{10} son cada uno independientemente metilo, fenilo, o fenilo fluorosustituido.

Se proporcionan los siguientes compuestos de la invención para dar al lector un conocimiento de los compuestos incluidos en la invención:

- Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;
- 5 • Acido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;
- Acido ciclopropano-1,1-dicarboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida;
- 10 • Acido 3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;
- Acido 2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;
- 2-(4-Fluoro-fenilamino)-5-[5-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- 15 • 5-[5-([1,3]Dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- 5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[4-([1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida;
- 20 • Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;
- Acido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;
- Acido 2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;
- 25 • Acido ciclopropano-1,1-dicarboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida;
- Acido 3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;
- 5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(2-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- 30 • 5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-ilamino)-fenil]-amida;
- Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-ilsulfanil)-fenil]-amida;
- 35 • 3-Metil-2-fenilamino-5-[5-(2,5,7,10-tetraoxa-14,16-diaza-triciclo[9.8.0.013,18]nonadeca-1(11),12,14,16,18-pentaen-17-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 5-[5-(8,9-Dihidro-7H-6,10-dioxa-1,3-diaza-ciclohepta[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- 40 • 2-(4-Fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(9-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7H-6,12-dioxa-1,3,9-triaza-ciclonona[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 2-(4-Fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(7,8,10,11-tetrahidro-6,9,12-trioxa-1,3-diaza-ciclonona[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 5-[5-(8,9-Dihidro-7H-6,10-dioxa-1-aza-ciclohepta[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

- 2-(4-Fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(9-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7H-6,12-dioxa-1,9-diaza-ciclonona[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 - 2-(4-Fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(7,8,10,11-tetrahidro-6,9,12-trioxa-1-aza-ciclonona[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 5
- 3-Metil-2-fenilamino-5-[5-(2,5,7,10-tetraoxa-14-aza-triciclo[9.8.0.013,18]nonadeca-1(11),12,14,16,18-pentaen-17-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 - 5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(2-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
 - 5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- 10
- Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-ilamino)-fenil]-amida;
 - Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-ilsulfanil)-fenil]-amida;
 - 5-[5-(2,5,8,11,14,17-Hexaoxa-21-aza-triciclo[16.8.0.020,25]hexacosa-1(18),19,21,23,25-pentaen-24-iloxi)-piridin-2-il]-3-metil-2-fenilamino-3H-pirimidin-4-ona.
- 15
- En otro aspecto, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los anteriores compuestos y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La expresión “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra al menos un compuesto de la presente descripción.
- En dicha composición farmacéutica, preferiblemente el compuesto mencionado está presente en una relación en peso respecto a dicho excipiente dentro del intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10:1.
- 20
- La presente invención proporciona además el compuesto mostrado como fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para usar como un medicamento. Como se prefiere, dicho medicamento es para uso en el tratamiento del cáncer.
- La presente invención proporciona un compuesto mostrado como fórmula I para uso en el tratamiento, prevención, o retraso en la aparición o progresión del cáncer, metástasis del cáncer, enfermedad cardiovascular, un trastorno inmunológico o un trastorno ocular.
- 25
- Como se prefiere, el compuesto se usa como inhibidor de c-Met.
- La presente invención proporciona además un compuesto mostrado como fórmula I para uso en el tratamiento de un paciente que tiene una afección que está mediada por la actividad de proteínas quinasas, comprendiendo dicho uso administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto mostrado como fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.
- 30
- Como se prefiere, dicha proteína quinasa es KDR, Tie-2, Flt3, FGFR3, Abl, Aurora A, c-Src, IGF-IR, ALK, c-MET, RON, PAK1, PAK2, o TAK1.
- Como se prefiere, dicha afección mediada por la actividad de proteínas quinasas es el cáncer.
- 35
- Como se prefiere, dicho cáncer es un tumor sólido, un sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, malignidad hematopoyética, o ascitis maligna.
- Como se prefiere, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, carcinoma papilar de células renales hereditario, carcinoma hepatocelular infantil, y cáncer gástrico de un mamífero.
- 40
- El término “halo” o “halógeno”, como se usa en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Grupos halo preferidos son fluoro, cloro y bromo.
- Como se usa en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, alquilo incluye radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos de cadena lineal, ramificados o cíclicos. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo y ciclohexilo. Los radicales alcoxilo son éteres de oxígeno formados a partir de los grupos alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclicos descritos previamente. Del mismo modo, los grupos alqueno y alquino incluyen alquenos y alquinos de cadena lineal, ramificada o cíclicos .
- 45

- El término “hidroxialquilo” se refiere a radicales en los que la cadena de alquilo termina con un radical hidroxilo, de fórmula HO-alquilo. El término “aminoalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino (por ejemplo, -alquil-NH₂). El término “alquilamino” se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo (por ejemplo, -NH-alquilo). El término “di-alquil-amino” se refiere a un grupo amino que está disustituido con grupos alquilo en donde los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, -N-[alquilo]₂).
- El término “arilo”, como se usa en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un grupo aromático sin sustituir o sustituido tal como fenilo, naftilo y antraceno. El término “aróilo” se refiere al grupo -C(O)-arilo.
- El término “heterociclilo”, como se usa en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, representa un sistema anular saturado monocíclico estable de tres a ocho miembros sin sustituir o sustituido que consiste en átomos de carbono y uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O o S, y en donde los heteroátomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El grupo heterociclilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que da como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de tales grupos heterociclilo incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, oxopiperazino, oxopiperidino, oxoazepino, azepino, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidroimidazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino, tiamorfolinil-sulfóxido, tiamorfolinil-sulfona y oxadiazolilo.
- El término “heteroarilo”, como se usa en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, representa un sistema anular aromático monocíclico de cinco o seis miembros estable sin sustituir o sustituido, o un sistema anular heteroaromático benzo-condensado de nueve o diez miembros sin sustituir o sustituido, o un sistema anular heteroaromático bicíclico que consiste en átomos de carbono y uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O o S, y en donde los heteroátomos de nitrógeno o azufre pueden opcionalmente estar oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede opcionalmente estar cuaternizado. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que da como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, adeninilo, quinolinilo o isoquinolinilo.
- El término “arilalquilo” significa un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos arilo.
- El término “arilalqueno” o “arilalquino” indica un grupo alqueno o alquino sustituido con uno o más grupos arilo. De manera similar, el término “heteroarilalquilo”, “heteroarilalqueno” o “heteroarilalquino” significa un grupo alquilo, alqueno o alquino sustituido con uno o más grupos heteroarilo, y “heterociclilalquilo”, “heterociclilalqueno” o “heterociclilalquino” significa un grupo alquilo, alqueno o alquino sustituido con uno o más grupos heterociclilo.
- El término “carbonilo” se refiere al grupo C(O).
- Siempre que el término “alquilo” o “arilo” o cualquiera de sus raíces prefijo aparece en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, aralquilo, dialquilamino) se interpretará como que incluye las limitaciones dadas anteriormente para “alquilo” y “arilo”. Los números de átomos de carbono indicados (por ejemplo, C₁-C₆) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la parte de alquilo de un sustituyente mayor en el que alquilo aparece como su raíz prefijo.
- Se pretende que el término “composición”, como se usa en esta memoria, abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se obtiene, directa o indirectamente, a partir de combinaciones de los ingredientes indicados en las cantidades especificadas. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención como ingrediente activo, así como los métodos para preparar los presentes compuestos son también parte de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que estén incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y se pretende también que tales solvatos estén incluidos en el alcance de esta invención.
- Los compuestos de la presente invención pueden también estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a “sales farmacéuticamente aceptables” no tóxicas. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables. La sal ácida/aniónica farmacéuticamente aceptable toma generalmente una forma en la que el nitrógeno básico está protonado con un ácido inorgánico u orgánico. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Las sales

básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

5 Se describen también profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que se convierten fácilmente in vivo en el compuesto requerido. Por tanto, en los métodos de tratamiento de la presente descripción, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que puede no ser específicamente descrito, pero que se convierte en el compuesto especificado in vivo tras la administración al sujeto. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Diseño de Profármacos", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

10 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en un sitio particular de una molécula sea independiente de sus definiciones en otro sitio de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de esta invención se pueden seleccionar por un experto normal en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que se pueden sintetizar fácilmente por técnicas conocidas en la técnica así como los métodos descritos en esta memoria.

15 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto pueden dar lugar a diastereoisómeros e isómeros ópticos. La presente invención incluye todos estos posibles diastereoisómeros así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 La fórmula I anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables. Además, también se incluyen mezclas de estereoisómeros así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el curso de los procedimientos sintéticos usados para preparar tales compuestos, o en el uso de procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la técnica, los productos de tales procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

25 Cuando existe un tautómero del compuesto de la Fórmula I, la presente invención incluye posibles tautómeros cualesquiera y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus mezclas, salvo que se indique específicamente lo contrario.

30 Cuando el compuesto de la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables existen en forma de solvatos o formas polimórficas, la presente invención incluye posibles solvatos cualesquiera y formas polimórficas. Un tipo de un disolvente que forma el solvato no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, se puede usar agua, etanol, propanol, o acetona.

35 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su correspondiente sal se puede preparar convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúprico o cuproso), hierro férrico, ferroso, litio, magnesio, manganeso (manganésico y manganoso), potasio, sodio, y zinc. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como de origen natural y aminas sustituidas sintetizadas. Otras bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar sales, incluyen por ejemplo arginina, betaína, cafeína, colina, N',N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamínicas, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, y trometamina.

40 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su correspondiente sal se puede preparar convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, y p-toluenosulfónico. Se prefieren los ácidos cítrico, bromhídrico, fórmico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico. Particularmente preferidos son el ácido fórmico y clorhídrico. Puesto que los compuestos de la Fórmula I están destinados para su uso farmacéutico, se proporcionan preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60% puros, más adecuadamente al menos 75% puros, especialmente al menos 98% puros (% expresados en términos ponderales).

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto representado por la Fórmula I (o una sal suya farmacéuticamente aceptable) como ingrediente activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes o adyuvantes terapéuticos. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas

para administración oral, rectal, tópica, y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del huésped concreto, y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que el ingrediente activo está siendo administrado. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

En la práctica, los compuestos representados por la Fórmula I, o una sal suya farmacéuticamente aceptable, de esta invención se pueden combinar como ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico según técnicas de composición farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una variedad de formas, dependiendo de la forma de presentación deseada para la administración, por ejemplo oral o parenteral (incluyendo la intravenosa). Por tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar como unidades discretas adecuadas para administración oral tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones se pueden presentar como un polvo, como gránulos, como una disolución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite-en-agua, o como una emulsión líquida de agua-en-aceite. Además de las formas de dosificación comunes expuestas anteriormente, el compuesto representado por la Fórmula I, o una sal suya farmacéuticamente aceptable, se puede administrar también por medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración. Las composiciones se pueden preparar por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, tales métodos incluyen una etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. Después el producto se puede conformar convenientemente en la presentación deseada.

Por tanto, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, de la Fórmula I. Los compuestos de la Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden incluir en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

El vehículo farmacéutico utilizado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido, o gas. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato magnésico, y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva, y agua. Los ejemplos de vehículos gaseosos incluyen el dióxido de carbono y nitrógeno. En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede utilizar cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, se puede usar agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, agentes de conservación, y agentes colorantes para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y disoluciones; mientras que se pueden usar vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes disgregantes para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, comprimidos y cápsulas son las unidades de dosificación oral preferidas, por lo cual se utilizan vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos pueden revestirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar.

Un comprimido que contiene la composición de esta invención se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios o adyuvantes. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma no aglomerada tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante. Comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada un mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo y cada sello o cápsula contiene preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo. Por ejemplo, una formulación destinada para administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de agente activo, compuesta con una cantidad apropiada y conveniente de material vehicular que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición total. Generalmente las formas de dosificación unitaria contendrán de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 g del ingrediente activo, normalmente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, ó 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral se pueden preparar como disoluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un tensioactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones pueden prepararse también en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y sus mezclas en aceites. Además, se puede incluir un agente de conservación para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones acuosas o dispersiones estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser eficazmente fluida para una fácil inyectabilidad. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; por tanto, preferiblemente deben preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo

puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y poli(etilenglicol) líquido), aceites vegetales, y mezclas adecuadas de los mismos.

- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, o polvos secantes. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar utilizando un compuesto representado por la Fórmula I de esta invención, o una sal cuya farmacéuticamente aceptable, a través de métodos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, una crema o pomada se prepara mezclando material hidrófilo y agua, junto con aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 10% en peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tiene una consistencia deseada.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma adecuada para administración rectal en las que el vehículo es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de coco y otros materiales comúnmente usados en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente mezclando primero la composición con el(los) vehículo(s) reblandecido(s) o fundido(s) seguido por enfriamiento y conformación en moldes.
- Además de los ingredientes vehiculares mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes vehiculares adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, y agentes de conservación (incluyendo antioxidantes). Además, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto. Las composiciones que contienen un compuesto descrito por la Fórmula I, o una sal cuya farmacéuticamente aceptable, se pueden preparar también en forma de polvo o concentrado líquido.

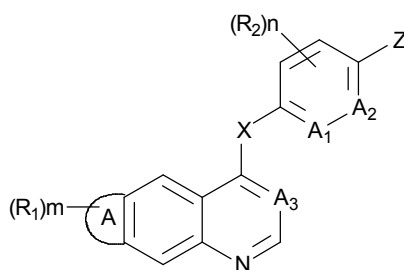
Generalmente, los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente, o alternativamente aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día. Por ejemplo, la inflamación, cáncer, psoriasis, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmunológico, enfermedades y afecciones del sistema nervioso central (CNS), se pueden tratar eficazmente mediante la administración de aproximadamente 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o alternativamente aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente por día.

Sin embargo, se entiende que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

Estos y otros aspectos resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción escrita de la invención.

Modos de realización de la invención

- La presente invención se dirige a nuevos compuestos que tienen actividad inhibidora de c-Met. Los compuestos de la invención tienen la estructura general de la fórmula I:



fórmula I

en donde:

A es un anillo de 5-18 miembros;

- R₁ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alquino(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alcanóilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, oxo, carbamoilo, alcoxi(C₁-C₈), alqueno(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquil(C₁-C₈)-tío, N-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-

carbamoilo, alcanoiloxilo(C₁-C₈), alcanoil(C₁-C₈)-amino, alquinoil(C₃-C₈)-amino, N-alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo, y N,N-di-alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo;

m es un número entero de 0 a 3;

A₁ y A₂, cada uno independientemente, se seleccionan de =N-, =C(R₂)-;

5 A₃ se selecciona de =N-, =C(H)-, y =C(CN)-;

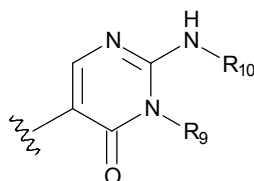
X se selecciona del grupo que consiste en NR₂₀, CHR₂₁, O, y S; en donde R₂₀ y R₂₁ son cada uno independientemente H o alquilo(C₁-C₈);

10 R₂ se selecciona de -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR₅, -NR₅R₆, -S(O)₀₋₂R₅, -SO₂NR₅R₆, -CO₂R₅, -C(O)NR₅R₆, -N(R₃)SO₂R₅, -N(R₅)C(O)R₆, -N(R₅)CO₂R₆, -C(O)R₅, y alquilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo y ciclohexilo;

15 R₅ y R₆, cada uno independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alquino(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcanoilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo; alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, arilsulfonilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, oxo, carbamoilo, alcoxilo(C₁-C₈), alqueniloxilo(C₂-C₈), alquiniloxilo(C₂-C₈), alquil(C₁-C₈)-tío, N-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, alcanoiloxilo(C₁-C₈), alcanoil(C₁-C₈)-amino, alquinoil(C₃-C₈)-amino, N-alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo, y N,N-di-alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo; alquil(C₁-C₈)-arilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-heterociclilo sustituido o sin sustituir;

20 n es un número entero de 0 a 4;

Z es -NR₃R₄ o un grupo que tiene la fórmula II

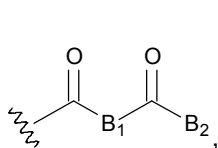


Fórmula II

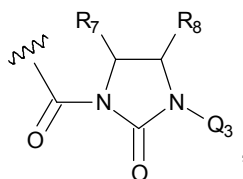
25 R₉ y R₁₀ son, independientemente cada uno, alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alquino(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alcanoilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, o arilsulfonilo;

30 R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alquino(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alcanoilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, arilsulfonilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, oxo, carbamoilo, alcoxilo(C₁-C₈), alqueniloxilo(C₂-C₈), alquiniloxilo(C₂-C₈), alquil(C₁-C₈)-tío, N-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, alcanoiloxilo(C₁-C₈), alcanoil(C₁-C₈)-amino, alquinoil(C₃-C₈)-amino, N-alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo, y N,N-di-alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo;

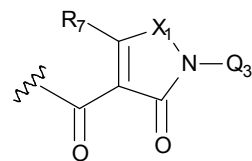
R₄ es de la Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, Fórmula VI, o Fórmula VII:



Fórmula III

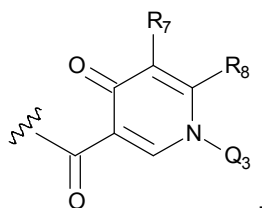


Fórmula IV

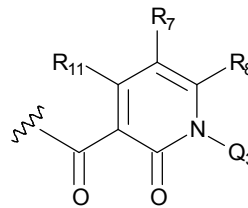


Fórmula V

35

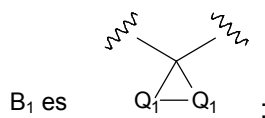


Fórmula VI



Fórmula VII

en donde,



Q₁ es C(R₅)₂;

5 B₂ es NHQ₂;

Q₂ es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-arilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-heteroarilo, o alquil(C₁-C₈)-heterociclilo sustituido o sin sustituir;

10 o B₁ y B₂, junto con el grupo -C(O)- al que están unidos, forman un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir;

Q₃ es hidrógeno, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-arilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-heteroarilo sustituido o sin sustituir, o alquil(C₁-C₈)-heterociclilo sustituido o sin sustituir;

X₁ es NR₈ o CR₇R₈;

15 R₇, R₈ y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alquino(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alcanoílo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, N-alquil(C₁-C₈)-carbamoílo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-carbamoílo, alcanoíloxilo(C₁-C₈), arilsulfonilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, oxo, carbamoílo, alcoxilo(C₁-C₈),
 20 alquenoíloxilo(C₂-C₈), alquinoíloxilo(C₂-C₈), alquil(C₁-C₈)-tío, alcanoil(C₁-C₈)-amino, alquinoil(C₃-C₈)-amino, N-alquil(C₁-C₈)-sulfamoílo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-sulfamoílo; alquil(C₁-C₈)-arilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-heteroarilo sustituido o sin sustituir, o alquil(C₁-C₈)-heterociclilo sustituido o sin sustituir.

La presente invención también se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o solvato del compuesto de la Fórmula I.

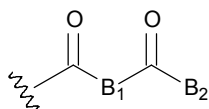
25 En una realización preferida, el anillo A comprende además 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S, y N. En una realización, dichos 1 a 6 heteroátomos son independientemente oxígeno o nitrógeno.

En una realización preferida, R₁ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), arilo, heteroarilo, heterociclilo, (halo)₁₋₃-alquilo(C₁-C₈), hidroxil-alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₈), ciano-alquilo(C₁-C₈), amino-alquilo(C₁-C₈), aril-alquilo(C₁-C₈), heteroaril-alquilo(C₁-C₈), heterociclil-alquilo(C₁-C₈), (halo)₁₋₃-alqueno(C₂-C₈), hidroxil-alqueno(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₄)-alqueno(C₂-C₈), ciano-alqueno(C₂-C₈), amino-alqueno(C₂-C₈), aril-alqueno(C₂-C₈), heteroaril-alqueno(C₂-C₈), heterociclil-alqueno(C₂-C₈), (halo)₁₋₃-alquino(C₂-C₈), hidroxil-alquino(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₄)-alquino(C₂-C₈), ciano-alquino(C₂-C₈), amino-alquino(C₂-C₈), aril-alquino(C₂-C₈), heteroaril-alquino(C₂-C₈), heterociclil-alquino(C₂-C₈), alcanoílo(C₁-C₈), aril-alcanoílo(C₁-C₈), heteroaril-alcanoílo(C₁-C₈), heterociclil-alcanoílo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, aril-alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, heteroaril-alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, heterociclil-alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, arilsulfonilo, aril-alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, heteroaril-alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, heterociclil-alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, oxo, carbamoílo, alcoxilo(C₁-C₈), alquenoíloxilo(C₂-C₈), alquinoíloxilo(C₂-C₈), alquil(C₁-C₈)-tío, N-alquil(C₁-C₈)-carbamoílo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-carbamoílo, alcanoíloxilo(C₁-C₈), alcanoil(C₁-C₈)-amino, alquenoil(C₃-C₈)-amino, N-alquil(C₁-C₈)-sulfamoílo, y N,N-di-alquil(C₁-C₈)-sulfamoílo.

En otra realización preferida, el antedicho amino, amino-alquilo(C₁-C₈), amino-alqueno(C₂-C₈) o amino-alquino(C₂-C₈) en R₁ está sustituido con dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈).

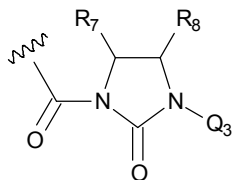
5 En otra realización preferida, cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el interior lleva opcionalmente uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), alcoilo(C₁-C₈).

En una realización preferida, R₄ se selecciona del grupo que tiene la fórmula III:



Fórmula III.

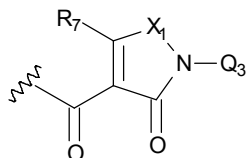
En otra realización preferida, R₄ se selecciona del grupo que tiene la fórmula IV:



Fórmula IV.

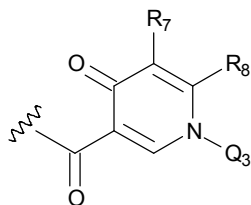
10

En otra realización preferida, R₄ se selecciona del grupo que tiene la fórmula V:



Fórmula V.

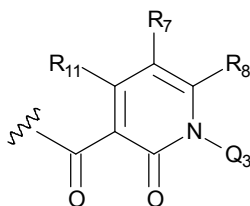
En otra realización preferida, R₄ se selecciona del grupo que tiene la fórmula VI:






Fórmula VI.

15

En otra realización preferida, R₄ se selecciona del grupo que tiene la fórmula VII:



Fórmula VII.

- En una realización del compuesto de la Fórmula I,  es un anillo de 5-12 miembros sustituido o sin sustituir.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I,  es un anillo heterocíclico de 5, 7, 9, 11, 12 ó 18 miembros sustituido o sin sustituir.
- 5 En otra realización del compuesto de la Fórmula I,  contiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 heteroátomos, siendo cada uno independientemente oxígeno o nitrógeno.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, el sustituyente R₁ es halógeno.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, el sustituyente R₁ es fluoruro.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, m es un número entero de 0 a 2.
- 10 En otra realización del compuesto de la Fórmula I, el sustituyente R₁ es fluoruro y m es 1 ó 2.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, A₂ es =N-.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, A₁ es =C(R₂)-, y R₂ es halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, o -NH₂.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, A₁ es =CH- y A₂ es =N-.
- 15 En otra realización del compuesto de la Fórmula I, A₁ es =CH- ó =CF-, y A₂ es =CH-.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, A₃ es =N- o =C(H)-.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, X es NR₂₀ o CHR₂₁, y R₂₀ y R₂₁ son independientemente cada uno H o alquilo(C₁-C₃).
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, X es O, S, o NH.
- 20 En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R₂ es halógeno.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R₂ es F.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R₃ es hidrógeno.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, cada Q₁ es CH₂.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, Q₂ es fenilo o fenilo halosustituido.
- 25 En otra realización del compuesto de la Fórmula I, Q₂ es fenilo fluorosustituido.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, Q₃ es fenilo sustituido o sin sustituir.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, Q₃ es fenilo o fenilo halosustituido.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, Q₃ es fenilo o fenilo fluorosustituido.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, X₁ es NR₈, y R₈ es alquilo(C₁-C₆).
- 30 En otra realización del compuesto de la Fórmula I, X₁ es NCH₃.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R₇, R₈ y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R₇, R₈ y R₁₁ son cada uno hidrógeno.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R₇ es alquilo(C₁-C₆), fenilo o fenilo halosustituido.
- 35 En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R₇ es -CH₃ o fenilo fluorosustituido.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R₈ es hidrógeno.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R₅ y R₆ son cada uno independientemente hidrógeno.
- En otra realización del compuesto de la Fórmula I, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente metilo, fenilo, o fenilo fluorosustituido.

Los compuestos de la Fórmula I inhiben la actividad de enzimas tirosina quinasas en animales, incluyendo seres humanos, y son útiles en el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades y afecciones. En particular, los compuestos descritos en esta memoria son inhibidores de quinasas, en particular c-MET, KDR, Tie-2, Flt3, FGFR3, Abl, Aurora A, c-Src, IGF-IR, ALK, c-MET, RON, PAK1, PAK2, y TAK1, y se pueden usar en el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como el cáncer. Como se ha demostrado que las quinasas MET y RON juegan un papel en el proceso EMT (transición epitelio-mesenquimal), los compuestos de la Fórmula I son útiles en el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades y afecciones en las que está implicada la EMT, por ejemplo el tratamiento de afecciones caracterizadas por una desregulación de la EMT.

Específicamente, los compuestos de la Fórmula I de la presente invención son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres, que incluyen tumor sólido, sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, malignidad hematopoyética, y ascitis maligna. Más concretamente, los cánceres incluyen cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de riñón, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata (incluyendo metástasis óseas), carcinoma hepatocelular, cáncer de ovario, carcinoma de células escamosas de esófago, melanoma, linfoma anaplásico de células grandes, un tumor miofibroblástico inflamatorio, y un glioblastoma.

En otra realización, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal suya farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención se dirige también al compuesto de la Fórmula I para uso en el tratamiento de un paciente que tiene una afección que está mediada por la actividad de proteínas quinasas administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica mencionada anteriormente.

Se proporcionan los siguientes compuestos de la invención para dar al lector un conocimiento de los compuestos incluidos en la invención:

(1). Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;

(2). Acido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;

(3). Acido ciclopropano-1,1-dicarboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida(4-fluoro-fenil)-amida;

(4). Acido 3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;

(5). Acido 2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;

(6). 2-(4-Fluoro-fenilamino)-5-[5-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

(7). 5-[5-([1,3]Dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

(8). 5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

(9). Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[4-([1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida;

(10). Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;

(11). Acido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;

(12). Acido 2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;

(13). Acido ciclopropano-1,1-dicarboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida(4-fluoro-fenil)-amida;

(14). Acido 3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;

- (15). 5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(2-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- (16). 5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- 5 (17). Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-ilamino)-fenil]-amida;
- (18). Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-ilsulfanil)-fenil]-amida;
- (19). 3-Metil-2-fenilamino-5-[5-(2,5,7,10-tetraoxa-14,16-diaza-triciclo[9.8.0.013,18]nonadeca-1(11),12,14,16,18-pentaen-17-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 10 (20). 5-[5-(8,9-Dihidro-7H-6,10-dioxa-1,3-diaza-ciclohepta[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- (21). 2-(4-Fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(9-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7H-6,12-dioxa-1,3,9-triaza-ciclonona[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 15 (22). 2-(4-Fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(7,8,10,11-tetrahidro-6,9,12-trioxa-1,3-diaza-ciclonona[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- (23). 5-[5-(8,9-Dihidro-7H-6,10-dioxa-1-aza-ciclohepta[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- (24). 2-(4-Fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(9-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7H-6,12-dioxa-1,9-diaza-ciclonona[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 20 (25). 2-(4-Fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(7,8,10,11-tetrahidro-6,9,12-trioxa-1-aza-ciclonona[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- (26). 3-Metil-2-fenilamino-5-[5-(2,5,7,10-tetraoxa-14-aza-triciclo[9.8.0.013,18]nonadeca-1(11),12,14,16,18-pentaen-17-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 25 (27). 5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(2-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- (28). 5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- (29). Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-ilamino)-fenil]-amida;
- 30 (30). Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-ilsulfanil)-fenil]-amida;
- (31). 5-[5-(2,5,8,11,14,17-Hexaoxa-21-aza-triciclo[16.8.0.020,25]hexacosa-1(18),19,21,23,25-pentaen-24-iloxi)-piridin-2-il]-3-metil-2-fenilamino-3H-pirimidin-4-ona.

Como se define en esta memoria, el término “sujeto” se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” usada en esta memoria significa esa cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo explorado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado.

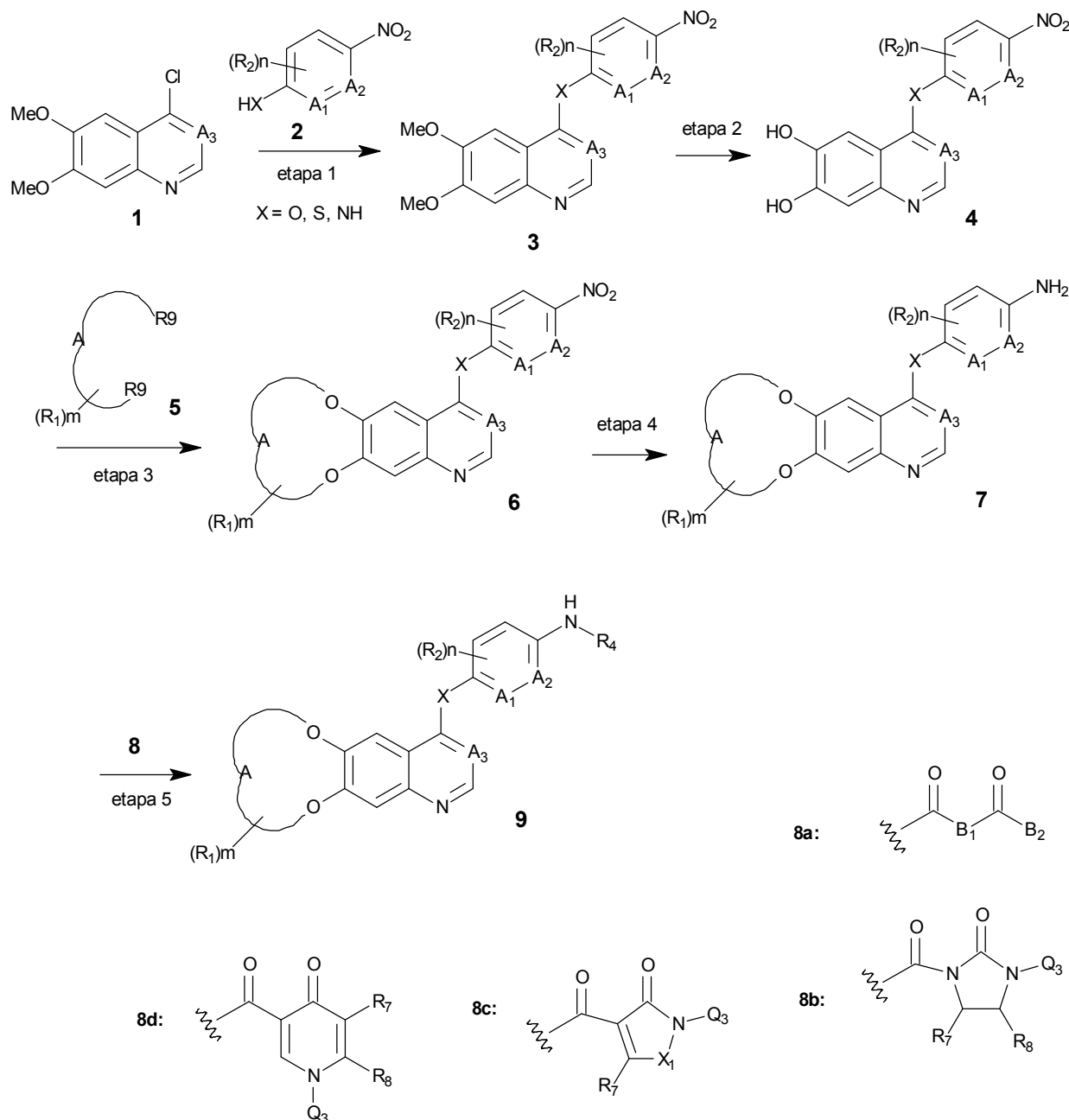
El término “sustituido”, como se define en esta memoria, incluye sustituyentes múltiples (por ejemplo, Phe, arilo, heteroalquilo, heteroarilo), preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, lo más preferiblemente de uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados de la lista de sustituyentes.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Tales mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales, según sus diferencias fisicoquímicas, por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo por cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo las mezclas enantioméricas en una mezcla de diastereoisómeros por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Todos estos isómeros, incluyendo las mezclas de diastereoisómeros y enantiómeros puros se consideran parte de la invención.

En general, los compuestos de la presente invención se pueden preparar según el Esquema 1, que representa rutas sintéticas generales para los compuestos de la invención. Más concretamente, el Esquema 1 representa una síntesis de compuestos quinazolínicos, y compuestos quinolínicos. Se describen ejemplos específicos posteriormente a estas descripciones generales de síntesis con el fin de permitir a un experto en la técnica producir y usar quinazolininas o quinolininas de la invención.

5

El Esquema 1 perfila los procedimientos generales que se pueden usar para proporcionar compuestos de la presente invención, por ejemplo Z es -NR₃R₄ en la fórmula I.



Esquema 1

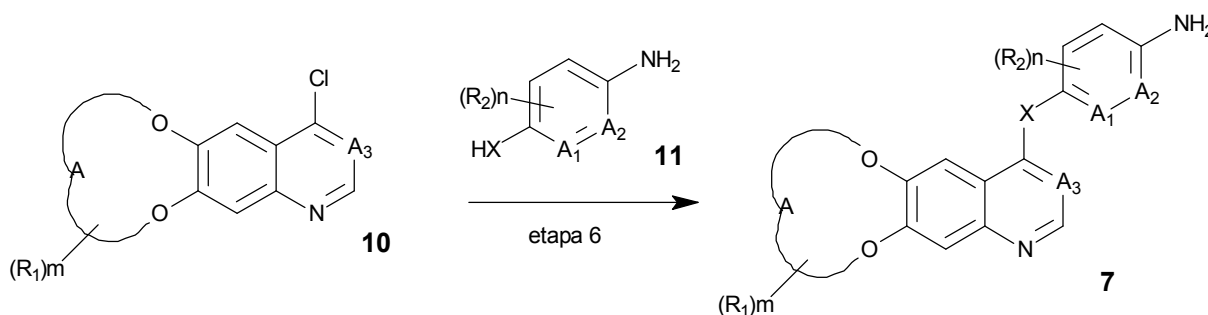
10 4-Cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina (**1a**) o 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinolina (**1b**) están disponibles comercialmente o se preparan por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. En la etapa 1 del Esquema 1, la sustitución nucleofílica de **1a** o **1b** con anilinas **2a**, fenoles **2b** o tiofenoles **2c** se puede lograr fácilmente en presencia de una trialquilamina o carbonato alcalino (por ejemplo, trietilamina, carbonato potásico).

En la etapa 2 del Esquema 1, los grupos metilo protectores del compuesto intermedio **3** en la posición 6 y 7 se separan mediante tratamiento del compuesto intermedio de la etapa 1 con los reactivos y procedimientos apropiados. Por ejemplo, tribromuro de boro a 0°C durante 1 hr y después 4 hr a temperatura ambiente.

5 En la etapa 3 del Esquema 1, el anillo heterocíclico condensado se prepara por tratamiento del difenol intermedio **4** con los reactivos apropiados tales como **5** (el grupo eliminable R₉ es tosilato, bromuro, o yoduro) en presencia de una trialkilamina o carbonato alcalino (por ejemplo, trietilamina, carbonato potásico). Las selecciones de disolvente y temperatura de reacción son importantes para rendimientos altos. DMF o DMSO sería una buena elección como disolvente para esta reacción.

10 En la etapa 4 del Esquema 1, la reducción del grupo nitro se lleva a cabo por hidrogenación usando paladio sobre carbono como catalizador. Alternativamente, la reducción del grupo nitro con polvo de zinc o polvo de hierro es también una opción disponible.

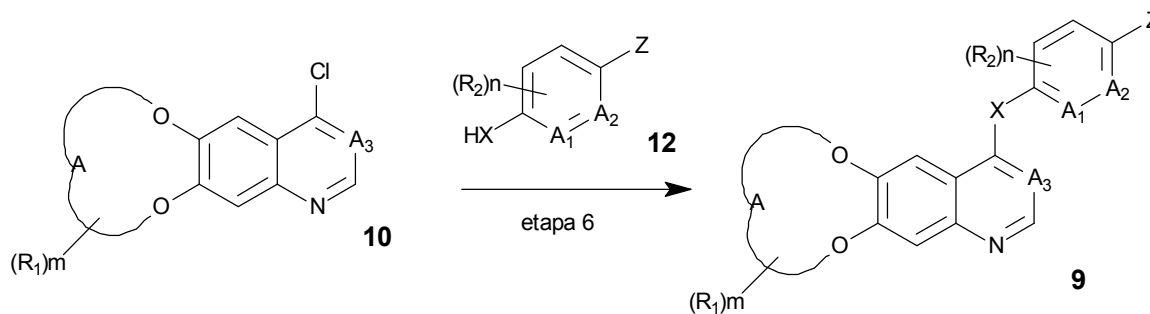
En la etapa final del Esquema 1, las amidas finales **9** se pueden preparar por copulación de la anilina **7** con ácidos apropiados o un correspondiente cloruro de ácido **8** en presencia de base tal como trietilamina, diisopropiltilamina. La copulación de anilina con ácido **8** necesita usar un reactivo de copulación, por ejemplo HOBt, DCC.



Esquema 2

15 Una ruta alternativa para los compuestos intermedios clave **7** se muestra en el Esquema 2. La copulación de **10** con anilinas **11a**, fenoles **11b** o tiofenoles **11c** produce los correspondientes compuestos intermedios clave **7**. La 4-cloroquinazolinona de anillos condensados (**10a**), 4-cloro-quinolona (**10b**) y anilinas **11a**, fenoles **11b** o tiofenoles **11c** están disponibles comercialmente, son conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar convenientemente mediante una variedad de métodos familiares a los expertos en la técnica.

20



Esquema 3

25 Una ruta alternativa para los productos finales de la Fórmula I se muestra en el Esquema 3. La copulación de **10** con anilinas **12a**, fenoles **12b** o tiofenoles **12c** produce los correspondientes compuestos de la Fórmula I. La 4-cloroquinazolinona de anillos condensados (**10a**), 4-cloro-quinolona (**10b**) y anilinas **12a**, fenoles **12b** o tiofenoles **12c** están disponibles comercialmente, son conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar convenientemente mediante una variedad de métodos familiares a los expertos en la técnica.

30 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Grupos Protectores en Química Orgánica, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden separar en una conveniente etapa posterior usando métodos conocidos en la técnica.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuesto(s) de la fórmula I o su(s) sal(es) como ingrediente activo se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico según técnicas convencionales de composición farmacéutica, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo oral o parenteral). Son muy conocidos en la técnica vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables. Descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en El Manual de Excipientes Farmacéuticos, publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

La administración de los compuestos activos se puede efectuar mediante cualquier método que permita la liberación de los compuestos en el sitio de acción (por ejemplo, células cancerosas). Estos métodos incluyen las vías oral, rectal, intraduodenal, inyección parenteral (que incluye intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular, inyección intravenosa lenta), administración tópica. La cantidad de compuesto activo administrado dependerá, por supuesto, del sujeto que está siendo tratado, de la gravedad de la afección, del modo de administración y del juicio del médico prescriptor. Sin embargo, una dosis eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 300 mg (preferiblemente, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg; y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 30 mg) y se puede administrar en una dosificación de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día (preferiblemente, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día; y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día).

La composición puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para administración oral tal como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulación de liberación sostenida, disolución, o suspensión; para inyección parenteral tal como una disolución, suspensión o emulsión estéril; o para administración tópica tal como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para administración única de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto según la presente invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes.

Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen disoluciones o suspensiones de compuestos activos en disoluciones acuosas estériles, por ejemplo disoluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Tales formas de dosificación pueden estar tamponadas adecuadamente, si se desea.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes y cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, y excipientes. Así, para administración oral se pueden utilizar comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, agentes lubricantes tales como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco son a menudo útiles con fines de formación de comprimidos.

Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden utilizar también en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas. Por tanto, los materiales preferidos para las mismas incluyen lactosa y azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para administración oral, el compuesto activo en ellos se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, productos colorantes o colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o sus combinaciones.

Los compuestos terapéuticos se pueden administrar también a un mamífero distinto de un ser humano. La dosis a administrar a un mamífero dependerá de la especie animal y la enfermedad o trastorno a tratar. Los compuestos terapéuticos se pueden administrar a animales en forma de cápsula, bolo, comprimido o poción líquida. Los compuestos terapéuticos se pueden administrar también a animales mediante inyección o como un implante. Tales formulaciones se preparan de manera convencional de acuerdo con la práctica veterinaria estándar. Como alternativa los compuestos terapéuticos se pueden administrar con el pienso animal y para este fin se puede preparar un aditivo de pienso concentrado o premezcla para mezclar con el alimento animal normal.

Un ejemplo de un compuesto para uso de la invención es un compuesto de la Fórmula I para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por receptores tirosina quinasa de factores de crecimiento epidérmico (EGFR) o receptores tirosina quinasa de factores de crecimiento vascular endotelial en un sujeto en necesidad del mismo. Tal uso comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente. En una realización preferida, el compuesto es para uso en el tratamiento del cáncer tal como cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, de mama, cabeza, cuello, esofágico, de próstata, colorrectal, ginecológico o de tiroides.

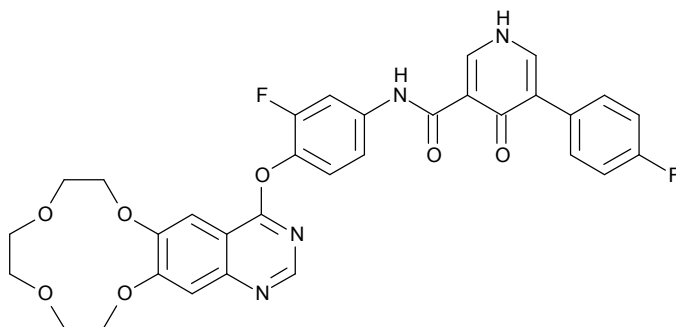
Ejemplos

Se proporcionan los siguientes Ejemplos para ilustrar mejor la presente invención. Todas las partes y porcentajes son en peso y todas las temperaturas están en grados Celsius, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

En los ejemplos se han utilizado las siguientes abreviaturas: ATP, adenosin-trifosfato; DMF, N,N-dimetilformamida; DMSO, dimetilsulfóxido; EtOAc, acetato de etilo; GSR, glutatión-S-transferasa; Crk, CT10 (retrovirus de tumor de pollo No. 10); min, minuto; h, hora; ta, temperatura ambiente; SDS, dodecilsulfato sódico; SDS-PAGE, electroforesis en gel de poli(acrilamida) con dodecilsulfato sódico; TLC, cromatografía de capa fina.

5 Ejemplo 1

Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida (9a)



Etapa 1

4-(4-Amino-2-metil-fenoxi)-7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftaleno

- 10 Se disolvió 4-amino-2-fluoro-fenol (1,53 g, 12,0 mmoles) en DMF seca (30 ml) al que se añadió NaH al 60% (774 mg, 19,3 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante varios minutos, se añadió una suspensión de 4-cloro-7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftaleno (2,08 g, 6,7 mmoles) en DMF seca (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 hrs, después se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (3x), H₂O (1x), NaCl saturado (1x), se secó (Na₂SO₄) y concentró a vacío para dar el compuesto del título sin purificar (2,68 g, - 100%) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,50 (dd, 2H), 5,40 (br s, 2H), 4,35 (s, 4H), 3,87 (d, 4H), 3,62 (s, 4H). LC/MS calculado para (M+H)⁺ 401,4, encontrado 402,5.

Etapa 2

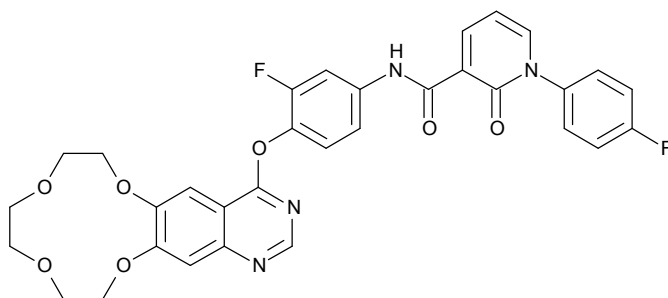
- 20 Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico [3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida

- A una suspensión de ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico **8d** (*J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5330-5341) (8,0 g, 34,3 mmoles) en DMF anhidra (56 mL) se añadió HATU (15,65 g, 41,2 mmoles) y *i*-Pr₂NEt (18 mL, 104 mmoles) a temperatura de baño de hielo bajo nitrógeno. La mezcla se transformó en una disolución clara después de ser agitada durante 5 min. A la disolución se añadió 4-(4-amino-2-metil-fenoxi)-7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftaleno **7a** (7,9 g, 32,5 mmoles) lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se vertió en disolución acuosa de HCl 1 N. El sólido que se formó se filtró, se lavó con agua destilada, y se secó. El producto sin purificar se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 1-5% de MeOH en CH₂Cl₂ para obtener **9a** como un sólido de color amarillo claro (5,9 g, 40%), p.f. 188-190°C. 97% de pureza por HPLC; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,13 (s, 1H), 12,68 (br s, 1H), 8,62 (m, 2H), 7,97-8,12 (m, 2H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,21 (m, 2H); 4,35 (s, 4H), 3,87 (d, 4H), 3,62 (s, 4H). LC/MS calculado para (M+H)⁺ 617,6, encontrado 617,5.

Ejemplo 2

Acido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida

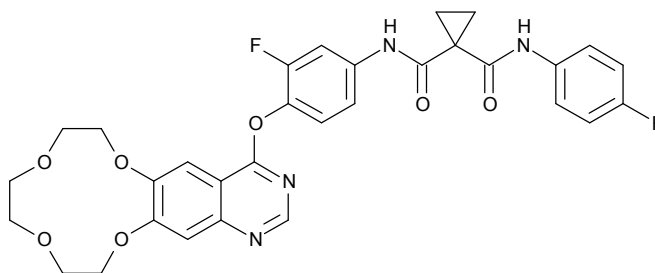
35



El compuesto del título deseado se sintetiza usando la misma secuencia y condiciones como se describe para el Ejemplo 1 y se usó ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (*J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5330-5341) en lugar de ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico. LC/MS calculado para (M+H)⁺ 617,6, encontrado 617,5.

Ejemplo 3

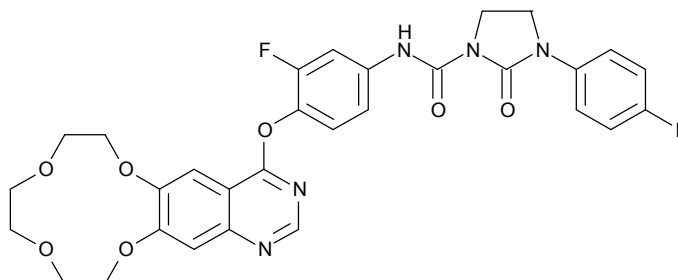
Acido ciclopropano-1,1-dicarboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida



- 5 El deseado compuesto del título se sintetiza usando la misma secuencia y condiciones como se describe para el Ejemplo 1 y se usó ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico (*J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5330-5341) en lugar de ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,33 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,28-7,51 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 4,35 (s, 4H), 3,87 (d, 4H), 3,62 (s, 4H), 1,47 (s, 4H). LC/MS calculado para (M+H)⁺ 607,6, encontrado 607,7.

Ejemplo 4

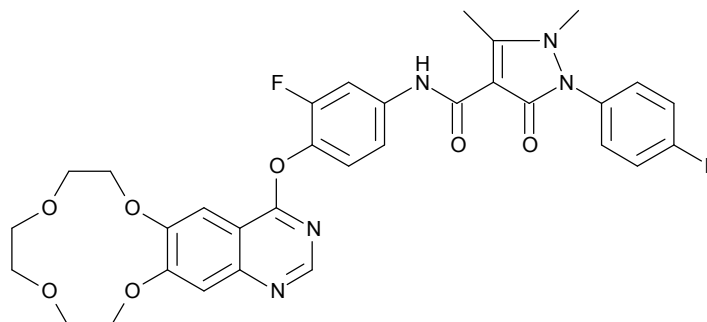
- 10 Acido 3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida



- 15 El deseado compuesto del título se sintetiza usando la misma secuencia y condiciones como se describe para el Ejemplo 1 y se usó ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-carboxílico (*J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5330-5341) en lugar de ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico. LC/MS calculado para (M+H)⁺ 608,6, encontrado 608,8.

Ejemplo 5

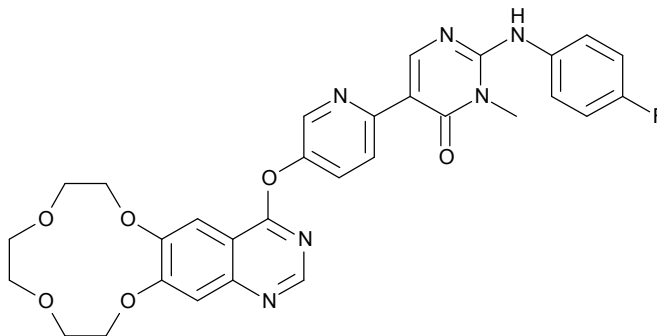
Acido 2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida



- El deseado compuesto del título se sintetiza usando la misma secuencia y condiciones como se describe para el Ejemplo 1 y se usó ácido 2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (*J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5330-5341) en lugar de ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,93 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,28-7,51 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 4,35 (s, 4H), 3,87 (d, 4H), 3,62 (s, 4H), 3,47 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). LC/MS calculado para (M+H)⁺ 634,6, encontrado 634,8.

Ejemplo 6

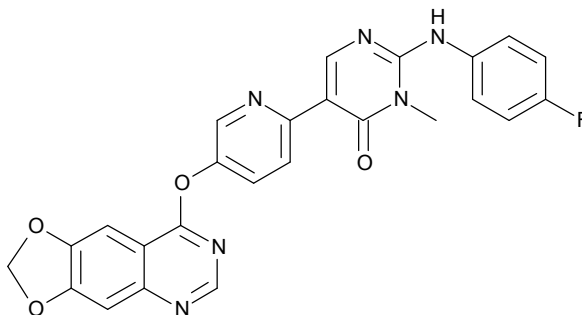
2-(4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3-metil-3H-pirimidin-4-ona



- Se disolvió 2-(4-fluoro-fenilamino)-5-(5-hidroxi-piridin-2-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (2,18 g, 7 mmoles) en DMF seca (30 ml) a la que se añadió NaH al 60% (774 mg, 19,3 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante varios minutos, se añadió una suspensión de 4-cloro-7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]-naftaleno (2,08 g, 6,7 mmoles) en DMF seca (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 hrs, después se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (3x), H₂O (1x), NaCl saturado (1x), se secó (Na₂SO₄) y concentró a vacío para dar compuesto del título sin purificar y tras purificación adicional para dar el producto (3,68 g, 90%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 9,18 (s, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,45 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 4,35 (s, 4H), 3,87 (d, 4H), 3,62 (s, 4H). LC/MS calculado para (M+H)⁺ 587,6, encontrado 587,9.

Ejemplo 7

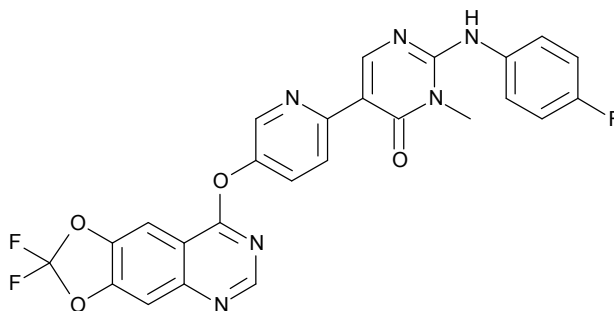
- 5-[5-([1,3]Dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona



- Se disolvió 2-(4-fluoro-fenilamino)-5-(5-hidroxi-piridin-2-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (2,18 g, 7 mmoles) en DMF seca (30 ml) a la que se añadió NaH al 60% (774 mg, 19,3 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante varios minutos, se añadió una suspensión de 8-cloro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolina (2,08 g, 6,7 mmoles) en DMF seca (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 hrs, después se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (3x), H₂O (1x), NaCl saturado (1x), se secó (Na₂SO₄) y concentró a vacío para dar compuesto del título sin purificar y tras purificación adicional para dar el producto (3,68 g, 90%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 9,18 (s, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,45 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 4,15 (s, 2H). LC/MS calculado para (M+H)⁺ 485,4, encontrado 485,9.

Ejemplo 8

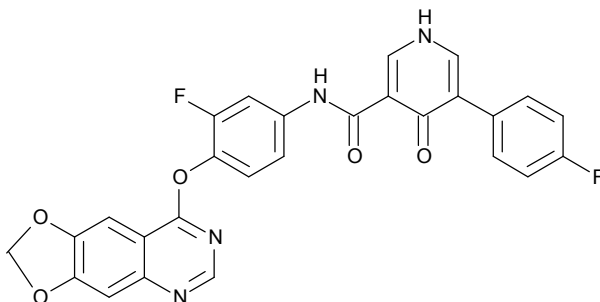
- 5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona



5 Se disolvió 2-(4-fluoro-fenilamino)-5-(5-hidroxi-piridin-2-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (2,18 g, 7 mmoles) en DMF seca (30 ml) a la que se añadió NaH al 60% (774 mg, 19,3 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante varios minutos, se añadió una suspensión de 4-cloro-7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]-naftaleno (2,08 g, 6,7 mmoles) en DMF seca (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 hrs, después se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (3x), H₂O (1x), NaCl saturado (1x), se secó (Na₂SO₄) y concentró a vacío para dar compuesto del título sin purificar y tras purificación adicional para dar el producto (3,68 g, 90%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 9,18 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,21 (m, 2H). LC/MS calculado para (M+H)⁺ 521,4, encontrado 521,6.

Ejemplo 9

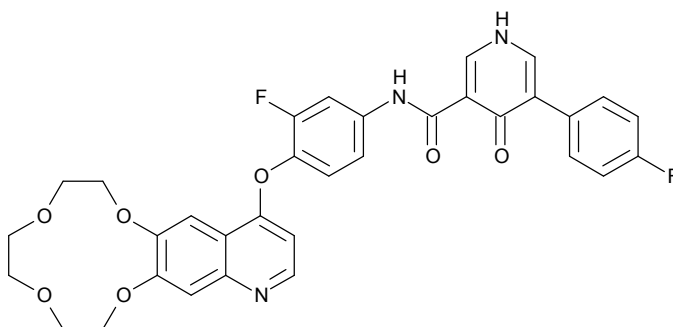
Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[4-([1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida



15 Se disolvió 2-(4-fluoro-fenilamino)-5-(5-hidroxi-piridin-2-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (2,18 g, 7 mmoles) en DMF seca (30 ml) a la que se añadió NaH al 60% (774 mg, 19,3 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante varios minutos, se añadió una suspensión de 4-cloro-7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]-naftaleno (2,08 g, 6,7 mmoles) en DMF seca (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 hrs, después se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (3x), H₂O (1x), NaCl saturado (1x), se secó (Na₂SO₄) y concentró a vacío para dar compuesto del título sin purificar y tras purificación adicional para dar el producto (3,68 g, 90%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,43 (s, 1H), 12,98 (br s, 1H), 8,82 (m, 2H), 7,97-8,12 (m, 2H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,21 (m, 2H); 4,65 (s, 4H). LC/MS calculado para (M+H)⁺ 515,4, encontrado 515,5.

Ejemplo 10

25 Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida



Etapa 1

1-(3-Nitro-6,7,9,10,12,13-hexahidro-5,8,11,14-tetraoxa-benzociclododecen-2-il)-etanona

5 1-(6,7,9,10,12,13-Hexahidro-5,8,11,14-tetraoxa-benzociclododecen-2-il)-etanona (200 mmoles, 51,3 g) se disolvió en DCM (750 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió ácido nítrico (al 90%, 300 mmoles, 14 ml) gota a gota a la disolución enfriada durante 20 minutos. Se añadió después ácido sulfúrico (al 96,2%, 300 mmoles, 8,75 ml) gota a gota durante 40 minutos a 0°C. Se añadió ácido nítrico adicional (200 mmoles, 9,4 ml) gota a gota durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se lavó con agua (3X 200 ml), NaHCO₃ saturado (4X 200 ml, o hasta pH neutro). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La mezcla en bruto se
10 recristalizó con DMF para dar 22,5 g del producto nitrado. La capa de DMF se concentró y recristalizó con acetato de etilo para dar 8,75 g adicionales del producto. La capa de acetato de etilo se concentró y purificó en columna de sílice usando EtOAc al 20%/hexanos para dar otros 4,75 g del producto. El rendimiento total es 36 g, (-60%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,82 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,35 (s, 4H), 3,87 (d, 4H), 3,62 (s, 4H), 2,71 (s, 3H). LC/MS calculado para (M+H)⁺ 312,3, encontrado 312,5.

Etapa 2

15 1-(3-Amino-6,7,9,10,12,13-hexahidro-5,8,11,14-tetraoxa-benzociclododecen-2-il)-etanona

Una mezcla de polvo de hierro (477 mmoles, 27 g), acetato amónico (500 mmoles, 31 g), 1-(3-nitro-6,7,9,10,12,13-hexahidro-5,8,11,14-tetraoxa-benzociclododecen-2-il)-etanona (120 mmoles, 36 g), tolueno (500 ml) y agua (500 ml) se sometió a reflujo durante la noche, o hasta la terminación. La mezcla se filtró a través de celita y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para
20 proporcionar el producto, 90%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,82 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,35 (s, 4H), 3,87 (d, 4H), 3,62 (s, 4H), 2,71 (s, 3H). LC/MS calculado para (M+H)⁺ 282,3, encontrado 282,5.

Etapa 3

7,8,10,11,13,14-Hexahidro-1H-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-ona

25 A una disolución de 1-(3-amino-6,7,9,10,12,13-hexahidro-5,8,11,14-tetraoxa-benzociclododecen-2-il)-etanona (108 mmoles, 29,3 g) en DME (700 ml) se añadió metóxido sódico (432 mmoles, 23,35 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió formiato de etilo (540 mmoles, 44 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. (Se puede necesitar metóxido sódico adicional si la reacción no es completa tal como se comprueba por LC/MS). Después de la terminación de la reacción, la mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se acidificó a pH neutro con HCl 1 M. El precipitado se filtró y lavó con agua, se secó a vacío para proporcionar 22 g (72%) de 7,8,10,11,13,14-hexahidro-
30 1H-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,35 (s, 4H), 3,87 (d, 4H), 3,62 (s, 4H). LC/MS calculado para (M+H)⁺ 292,3, encontrado 292,5.

Etapa 4

4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftaleno

35 A un matraz de fondo redondo dotado de una barra agitadora magnética se añadió 7,8,10,11,13,14-hexahidro-1H-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-ona (12,2 g, 43,3 mmoles, 1,0 eq.), acetonitrilo (150 ml), DMF (150 ml) y carbonato de cesio (28,2 g, 86,5 mmoles, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que se añadió 1,2-difluoro-4-nitro-benceno (7,57 g, 47,6 mmoles, 1,1 eq) durante un periodo de 10 minutos. Después de 2 horas la reacción se había completado, en cuyo momento se separó 75% del MeCN y
40 DMF y la disolución resultante se vertió sobre agua con hielo. El sólido se filtró y secó y además se purificó en columna con un sistema Biotage. El eluyente fue acetato de etilo/hexano 1:3. La separación del disolvente proporcionó 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftaleno como un sólido verde pálido (7,4 g, rendimiento de 41%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,50 (m, 2H), 4,35 (s, 4H), 3,87 (d, 4H), 3,62 (s, 4H). LC/MS calculado para (M+H)⁺ 431,4, encontrado 431,5.

Etapa 5

4-(4-Amino-2-fluoro-fenoxi)-7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftaleno

50 A un recipiente Parr de reacción de hidrogenación se añadió 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftaleno (0,800 g, 1,6 mmoles, 1,0 eq.), DMF (50 ml), EtOAc (50ml), MeOH (50 ml), TEA (5 ml) y Pd al 10%/C (200 mg). El recipiente se colocó en el hidrogenador Parr a 35 psi (241,3 kPa) durante la noche. El Pd se filtró y el disolvente se separó para dar 4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftaleno como un sólido de ligero color amarillo (0,78 g,

rendimiento de 99%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,50 (m, 2H), 5,40 (br s, 2H), 4,35 (s, 4H), 3,87 (d, 4H), 3,62 (s, 4H). LC/MS calculado para $(\text{M}+\text{H})^+$ 401,4, encontrado 401,5.

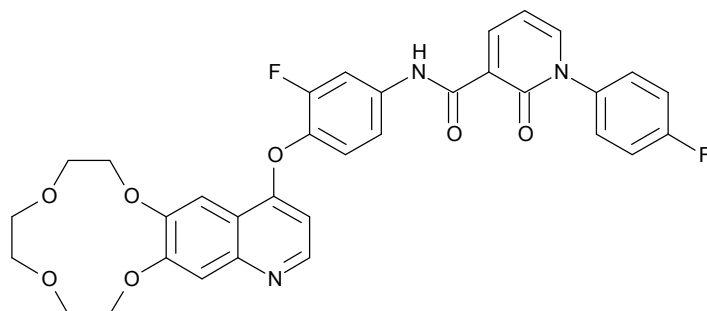
Etapa 6

- 5 Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida

A una suspensión de ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico **8d** (*J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5330-5341) (8,0 g, 34,3 mmoles) en DMF anhidra (56 mL) se añadieron HATU (15,65 g, 41,2 mmoles) y *i*-Pr₂NEt (18 mL, 104 mmoles) a temperatura de baño de hielo bajo nitrógeno. La mezcla se transformó en una disolución clara después de agitar durante 5 min. A la disolución se añadió lentamente 4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftaleno **7a** (7,9 g, 32,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se vertió en disolución acuosa de HCl 1 N. El sólido que se formó se filtró, se lavó con agua destilada, y se secó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 1-5% de MeOH en CH₂Cl₂ para obtener **9a** como un sólido de color amarillo claro (5,9 g, 40%), p.f. 188-190°C. Pureza de 97% por HPLC; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 13,13 (s, 1H), 12,68 (br s, 1H), 8,62 (m, 2H), 7,97-8,12 (m, 2H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,21 (m, 2H); 6,89 (m, 1H), 4,35 (s, 4H), 3,87 (d, 4H), 3,62 (s, 4H). LC/MS calculado para $(\text{M}+\text{H})^+$ 616,6, encontrado 616,5.

Ejemplo 11

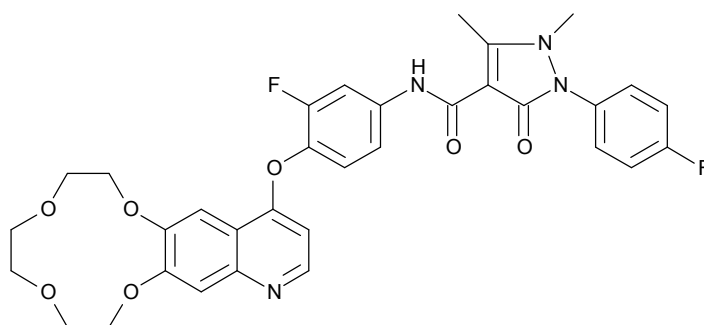
- 20 Acido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida



El deseado compuesto del título se sintetiza usando la misma secuencia y condiciones como se describe para el Ejemplo 6 y se usó ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico en lugar de ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico. LC/MS calculado para $(\text{M}+\text{H})^+$ 616,6, encontrado 616,5.

- 25 Ejemplo 12

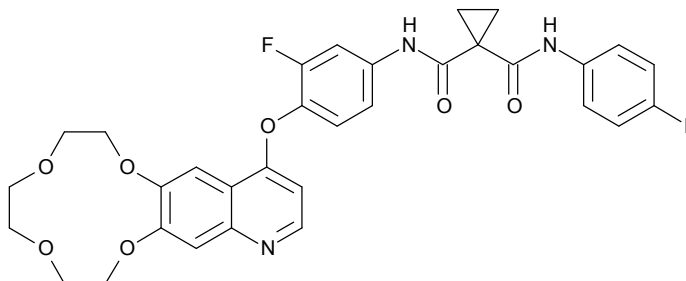
Acido 2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida



- 30 El deseado compuesto del título se sintetiza usando la misma secuencia y condiciones como se describe para el Ejemplo 6 y se usó ácido 2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico en lugar de ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10,93 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,28-7,51 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 4,35 (s, 4H), 3,87 (d, 4H), 3,62 (s, 4H), 3,47 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). LC/MS calculado para $(\text{M}+\text{H})^+$ 633,6, encontrado 633,8.

Ejemplo 13

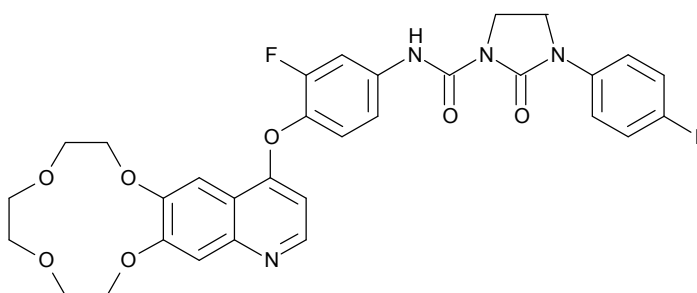
Acido ciclopropano-1,1-dicarboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida



- 5 El deseado compuesto del título se sintetiza usando la misma secuencia y condiciones como se describe para el Ejemplo 6 y se usó ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico en lugar de ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,33 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,28-7,51 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 4,35 (s, 4H), 3,87 (d, 4H), 3,62 (s, 4H), 1,47 (s, 4H). LC/MS calculado para (M+H)⁺ 606,6, encontrado 606,7.

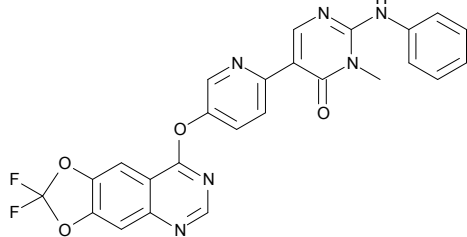
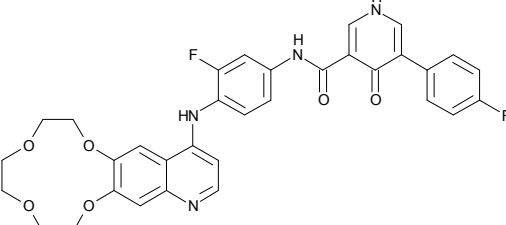
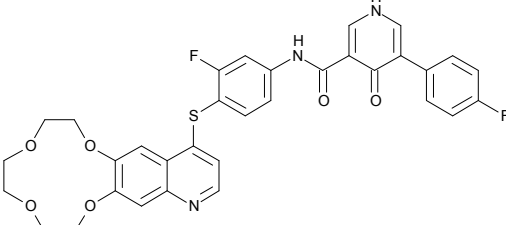
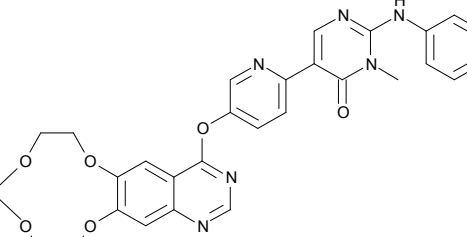
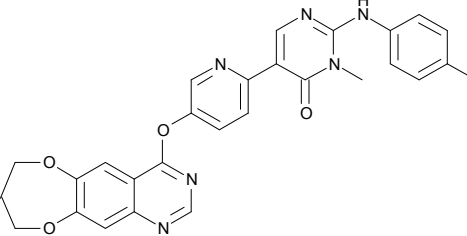
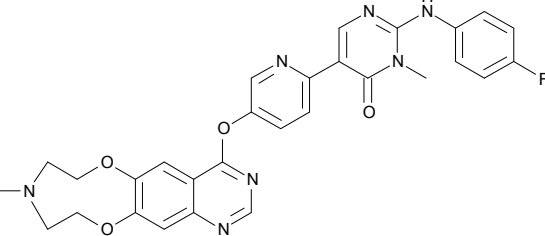
Ejemplo 14

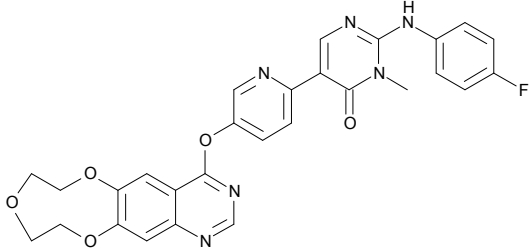
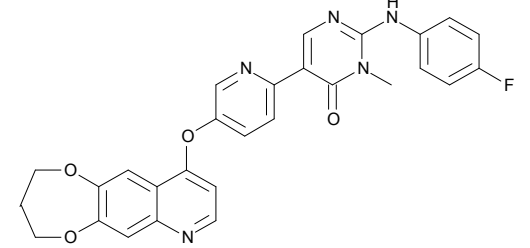
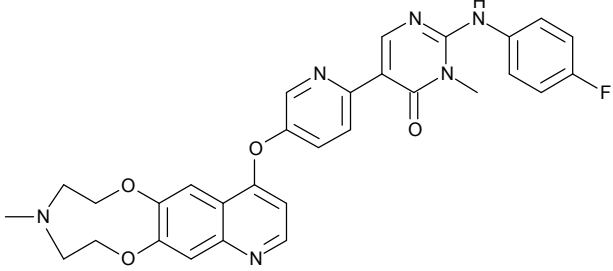
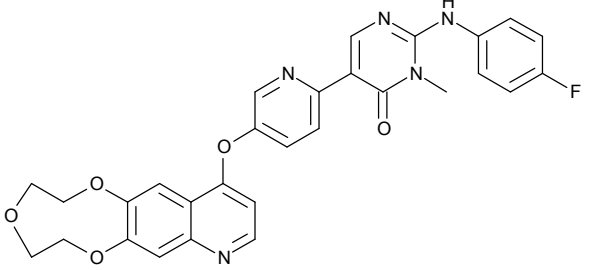
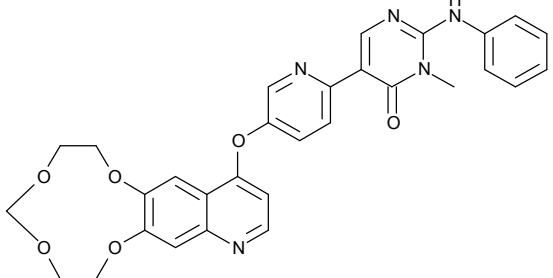
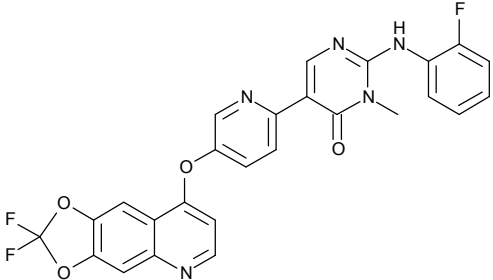
- 10 Acido 3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida

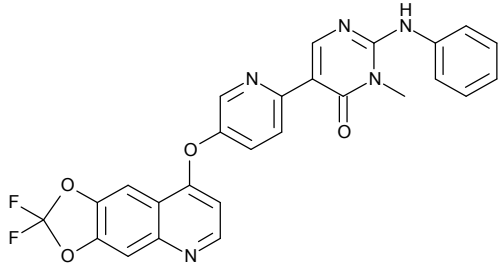
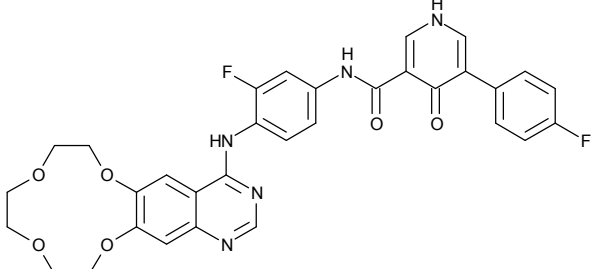
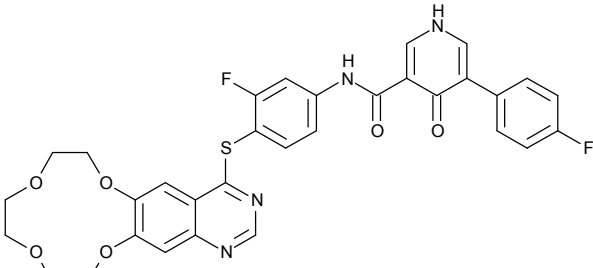
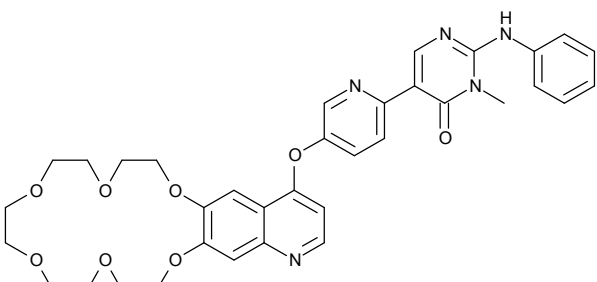


- 15 El deseado compuesto del título se sintetiza usando la misma secuencia y condiciones como se describe para el Ejemplo 6 y se usó ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-carboxílico en lugar de ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico). LC/MS calculado para (M+H)⁺ 607,6, encontrado 607,7.

Ej. No	Nombre Químico	Estructura	Datos Físicos (MS) (M+H) ⁺
15	5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(2-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona		521,2

16	5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona		503,2
17	Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-ilamino)-fenil]-amida		615,6
18	Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-ilsulfanil)-fenil]-amida		632,9
19	3-Metil-2-fenilamino-5-[5-(2,5,7,10-tetraoxa-14,16-diazatriciclo[9.8.0.0.13,18]nonadeca-1(11),12,14,16,18-pentaen-17-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona		555,8
20	5-[5-(8,9-Dihidro-7H-6,10-dioxa-1,3-diaza-ciclohepta[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona		513,6
21	2-(4-Fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(9-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7H-6,12-dioxa-1,3,9-triazaciclono[n]a[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona		556,9

22	2-(4-Fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(7,8,10,11-tetrahidro-6,9,12-trioxa-1,3-diaza-ciclonona[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona		543,6
23	5-[5-(8,9-Dihidro-7H-6,10-dioxa-1-aza-ciclohepta[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona		512,6
24	2-(4-Fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(9-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7H-6,12-dioxa-1,9-diaza-ciclonona[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona		555,6
25	2-(4-Fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(7,8,10,11-tetrahidro-6,9,12-trioxa-1-aza-ciclonona[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona		542,3
26	3-Metil-2-fenilamino-5-[5-(2,5,7,10-tetraoxa-14-azatriciclo[9.8.0.0.13,18]nonadeca-1(11),12,14,16,18-pentaen-17-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona		554,3
27	5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(2-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona		520,3

28	5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona		502,4
29	Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diazaciclododeca[b]naftalen-4-ilamino)-fenil]-amida		616,6
30	Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diazaciclododeca[b]naftalen-4-ilsulfanil)-fenil]-amida		633,5
31	5-[5-(2,5,8,11,14,17-Hexaoxa-21-aza-triciclo[16.8.0.020,25]hexacos-1(18),19,21,23,25-pentaen-24-iloxi)-piridin-2-il]-3-metil-2-fenilamino-3H-pirimidin-4-ona		656,7

Pruebas farmacológicas

5 Los siguientes ensayos demuestran que ciertos compuestos de la presente invención inhiben potencialmente la fosforilación de c-Met en las células, inhiben potencialmente c-Met in vivo, y demuestran actividad antitumoral dependiente de la dosis en algunos modelos de xenoinjerto.

Ensayos biológicos

10 El dominio quinasa (KD) de c-Met humano (de Gly 966 a Ser 1390, NCBI NM_000245) se clona en un vector pFastBac®HT (Invitrogen, Carlsbad, CA.). El constructo de KD His-c-Met se transpone en DNA de Baculovirus usando un sistema Bac-to-Bac® (Invitrogen). Células SF9 se infectan con el baculovirus recombinante. Las células infectadas se recogen por centrifugación y el sedimento celular se recoge y almacena a -80°C. Las células se lisan en tampón A (tris(hidroximetil)aminometano (Tris) 40 mM), pH 7,5, NaCl 500 mM, glicerol al 20%, e imidazol 10 mM. Los lisados celulares se homogeneizan y centrifugan. Los sobrenadantes se incuban con resina de níquel-nitrilotriacético (Ni-NTA) y se cargan en una columna. Las proteínas se eluyen con tampón B (tampón A más imidazol 0,3 M) y las fracciones que contienen c-Met se agrupan, se cargan en una columna Superdex®200 (Amersham Bioscience, Piscataway, NJ), se eluyeron con tampón C (Tris 40 mM, pH 7,5, NaCl 250 mM, y glicerol al 10%).

Células NCI-H460 (adquiridas de ATCC), para ELISA basado en células NCI-H460 Met (pY139) estimulado por HGF, se cultivan en medio RPMI 1640 (Invitrogen) suplementado con Suero Bovino Fetal (FBS) al 10% y se siembran (antes de alcanzar el 70% de confluencia) en placas de fondo plano de 96 pocillos a una densidad de

20.000 células por pocillo en un volumen de 80 μ l. Después las células se incuban durante la noche en una incubadora de cultivo celular (CO₂ al 5%, 95% de humedad relativa (HR) y 37°C) y se dejan unir a la placa. A la mañana siguiente, las células se lavan con 2 volúmenes de un Medio de Suero Reducido (RSM) (medio RPMI 1640 suplementado con FBS al 0,5%). Después de la separación del último lavado, se añaden 80 μ l de RSM a cada pocillo de las placas de células. Las placas de células se incuban durante 2,5 horas en una incubadora de cultivo celular y después se dosifican con compuestos. Los compuestos inhibidores se disuelven primero a 10 mM en DMSO del 100%, y después se diluyen a 100 μ M con RSM en DMSO al 2%. A continuación se preparan diluciones en serie (1:3) dentro de un intervalo de 100 μ M a 0,005 μ M. Las células se dosifican con la adición de 20 μ l de compuesto en existencia para producir una concentración de DMSO final de 0,4% y un intervalo de dosis de concentración de compuesto final entre 20 y 0,001 μ M. Después de la dosificación con compuestos, las placas de células se agitan suavemente para mezclar y, a continuación, se dejan incubar durante 30 min en una incubadora de cultivo celular. Una vez completada la dosificación, las células se estimulan con la adición de 20 μ l por pocillo de Factor de Crecimiento de Hepatocitos (HFG) a una concentración final de 100 ng/mL en RSM (se estimulan todos los pocillos excepto los pocillos MIN; los pocillos MIN se dosifican con 20 μ l de RSM). Después de 10 minutos de incubación en una incubadora de cultivo celular, el líquido se separa de los pocillos de la placa de células, y las células se lisan mediante la adición de 50 μ l de Tampón de Lisis IX Meso Scale Discovery® (MSD, Gaithersburg, Maryland) (NaCl 150 mM, Tris 20 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM, ácido etilenglicol tetraacético 1 mM, y TRITON® X-100 al 1%) enfriado en hielo, suplementado con inhibidores de fosfatasa I y II y proteasas (Sigma, St. Louis, MO). Después de la lisis a temperatura ambiente durante 30 min, los lisados se transfieren a y se capturan sobre una placa PhosphoMet de 4 manchas y 96 pocillos MSD® Multi-Sport, es decir, bloqueada con BSA (a 30 mg/ml de Bloque A en Tapón de Lavado Tris IX) y, a continuación, se lava una vez con Tampón de Lavado Tris. Después de 2 horas de captura (a temperatura ambiente), los lisados se separan de la placa MSD® y la placa se lava con Tampón de Lavado Tris IX. Después de la transferencia, se añaden 25 μ L de anticuerpo Met Sulfo-Tag Anti-Total 5 nM (anticuerpo de detección, MSD® preparado en Tampón de Lavado Tris IX suplementado con 10 mg/ml de BSA y Blocker D-R al 0,1% (MSD®)) a los pocillos de la placa MSD®. Después de 1 hora de captura (a temperatura ambiente), los pocillos de la placa MSD® se lavan con Tampón de Lavado Tris IX y, a continuación, se añaden 150 μ l de Tampón T de Lectura IX (con tensioactivo, MSD®). Inmediatamente después de la adición del Tampón de Lectura, las placas se analizan con un lector de placas SECTOR 6000 MSD® Imager. Los valores IC₅₀ relativos se determinan usando unidades de actividad MSD, mediante el cálculo del porcentaje de inhibición con respecto a los controles "MIN" y "MAX" sobre la placa y, a continuación, ajustando los valores de porcentajes de inhibición y los datos de respuesta a la dosis de 10 puntos a una ecuación logística de cuatro parámetros. Este ensayo tiene una Relación Significativa Mínima (MSR) de 2,06. Para todos los compuestos ejemplificados, los valores de IC₅₀ son inferiores a 0,2 μ M (Tabla 1). Por ejemplo, el valor de IC₅₀ medio (n=6) (concentración inhibidora de 50%) del Ejemplo 1 en este ensayo es de 0,0352 μ M, lo cual indica que inhibe potentemente la fosforilación de c-Met en células.

Tabla 1

Ejemplo	Cuentas	Media (Cuentas – Blancos)	Actividad (% del control)	Media	DE
6 @ 0,2 μ M	30847	29068	29	25	5
	29093		21		
8 @ 0,2 μ M	30429	28728	27	24	5
	28830		20		
9 @ 0,2 μ M	28364	27649	18	19	1
	28738		20		
10 @ 0,2 μ M	30524	28866	28	25	5
	29012		21		
11 @ 0,2 μ M	32582	31407	36	35	2
	32035		34		
20 @ 0,2 μ M	34234	32073	44	39	8
	31716		33		

21 @ 0,2 μ M	31741	29384	33	27	9
	28830		20		
1 @ 0,2 μ M	1008	50	0	0	0
	895		0		
31 @ 0,2 μ M	20248	17936	43	37	9
	17427		31		
28 @ 0,2 μ M	1070	30	1	1	1
	793		0		
CONTROL	23448	23217	97	100	3
	23600		98		
	24600		102		
	24829		103		
BLANCO	982	/	/	/	/
	822		/		

Ensayo de inhibición de diana c-Met in vivo

5 Se cultivan células S1 14 (con licencia de PHS, sobre-expresan tanto HGF humano como c-Met humano) en un medio de cultivo (Medio Eagle Modificado de Dulbecco) suplementado con suero bovino fetal al 10% y se desarrollan. Las células se recolectan y se lavan dos veces con disolución salina tamponada con fosfato y se mezclan 2×10^6 células con un volumen igual de matriz Matrigel™ BD (BD Bioscience, Franklin, NJ), y se inyectan subcutáneamente en el costado de ratones sin sistema inmune (atímicos sin sistema inmune, procedentes de Harlan, Indianapolis, IN). El día 8 después del implante, se administran compuestos (formulados en goma arábica al 10% o carboximetilcelulosa al 1%/laurilsulfato sódico al 0,5%/antiespuma al 0,05% como suspensión) a animales mediante sobrealimentación por sonda oral a una concentración de 50 mg/kg. Los animales se sacrifican a las 2 horas post-dosis, y los tumores se recogen y almacenan congelados hasta que se necesitan.

15 Los tumores congelados se pulverizan usando maja de mortero. Los tejidos pulverizados se transfieren a un tubo que contiene perlas de matriz de lisis D (MP Biomedicals, Solon, OH) y 600 μ L de tampón de lisis (tampón RIPA, que contiene Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, NP-40 al 1%, desoxicolato sódico al 0,5%, SDS al 0,1%, procedente de Boston Bioproducts). Se usa un desmenuzador de células FastPrep® (MP Biomedicals) para desmenuzar el tejido y lisar las células. Los lisados se pasan a través de una aguja de calibre 20 y se transfieren a un tubo limpio. La concentración de proteína se determina mediante el procedimiento Bradford. Los lisados de tumores se cargan sobre placas ELISA phosphor-Met MSD® y se determina la proporción de fósforo-c-Met usando el mismo protocolo que para el ensayo ELISA a base de células H460. Para todos los compuestos ejemplificados, los valores de inhibición in vivo de S1 14 son iguales o superiores al 50% a la dosis de 50 mg/kg. Por ejemplo, el Ejemplo 1 es un inhibidor potente de la fosforilación de c-Met, con un valor ED₅₀ (dosis que produce 50% de inhibición de tumor de 2,9 mg/kg, lo que indica que es un potente inhibidor de c-Met in vivo.

25 Modelos de tumor de xenoinjerto

30 Células de glioblastoma humanas U87MG, células de cáncer gástrico humanas MKN45, células de cáncer de pulmón de células no pequeñas humanas H441, y células de carcinoma renal humanas Caki-1 se desarrollan en cultivo, se recolectan, y se inyectan subcutáneamente sobre el costado trasero de ratones atímicos sin sistema inmune. El compuesto de prueba se prepara en un vehículo apropiado y se administra mediante sobrealimentación por sonda oral cuando los tumores están constituidos (7-21 días después del implante). La respuesta del tumor se determina mediante la medida del volumen del tumor llevada a cabo dos veces por semana durante el curso del tratamiento. La inhibición del volumen del tumor (% de inhibición del crecimiento) se calcula comparando grupos tratados con un grupo de control vehicular. El peso corporal se toma como una medida general de la toxicidad. El compuesto del Ejemplo 1 demuestra excelente actividad antitumoral dependiente de la dosis en estos modelos. Por ejemplo, cuando se dosifica a 30 mg/kg (oral (PO), dos veces al día (BID) x 35), el Ejemplo 1 es capaz de causar una inhibición del crecimiento del 59% de tumores U87MG. En dosis de 60 mg/kg (PO, BIDx35), se logra una inhibición del crecimiento del 82%. En dosis de 120 mg/kg (PO, BID x35), se alcanza una inhibición del crecimiento

del 92%.

Modelos de xenoinjerto y de tumores relevantes de c-Met

5 La sobreexpresión de c-Met es una característica común para muchos tumores humanos, que incluyen de pulmón, mama, colorrectal, gástrico, renal, pancreático, cabeza y cuello (1,2). Las mutaciones que activan c-Met en el dominio quinasa están implicadas como la causa de diversos tumores, tal como carcinoma de célula renal papilar hereditario, carcinoma hepatocelular infantil, y cáncer gástrico (3-7) . Los inhibidores de c-Met de Pfizer demostraron eficacia antitumoral en muchos tumores de xenoinjerto humanos, que incluyen U87MG, GTL16, H441, Caki-1, y PC3 (8).

- 10
1. Christensen, JG., Burrows, J., y Salgia, R., *Cancer Letters* 225: 1-26, 2005.
 2. Birchmeier, C., Birchmeier, W., Gherardi, E., y Vande Woude, GF., *Nat Rev Mol Cell Biol* 4: 915-925, 2003.
 3. Di Renzo, MF., Olivero, M., Martone, T. et al. *Oncogene* 19: 1547-1555, 2000.
 4. Lee, JH., Han, SU., Cho, H. et al. *Oncogene* 19: 4947-4963, 2000.
 - 15 5. Ma, PC., Kijima, T., Maulik, G. et al. *Cancer Res* 63: 6272-6281, 2003.
 6. Park, WS., Dong, SM., Kim, SY. et al. *Cancer Res* 59: 307-310, 1999.
 7. Schmidt, L., Duh, FM., Chen, F., et al. *Nat Genet* 16: 68-73, 1997.
 8. Zou, HY., Li, Qihua., Lee, JH., et al. *Cancer Res* 67: 4408-4417, 2007.

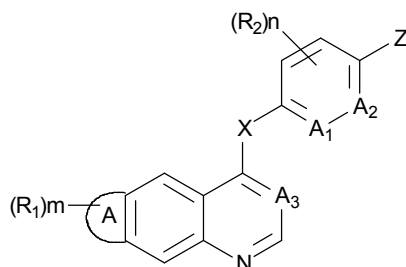
20 Los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente como composiciones farmacéuticas administradas mediante una diversidad de vías. Lo más preferiblemente, dichas composiciones son para administración oral. Tales composiciones farmacéuticas y procedimientos para la preparación de las mismas son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Remington: la Ciencia y Práctica de la Farmacia (A. Gennaro, et al, eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995). Los compuestos de la Fórmula I son generalmente eficaces dentro de un

25 amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones por día normalmente entran dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de dosis diaria total, preferiblemente 1 mg a 150 mg de dosis diaria total, más preferiblemente 1 mg a 50 mg de dosis diaria total. En algunos casos los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden utilizarse dosis aún mayores. El intervalo de dosificación anterior no está destinado a limitar el

30 alcance de la invención en modo alguno. Se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrado se determinará por un médico, a la vista de las circunstancias relevantes, que incluyen la enfermedad a tratar, la vía elegida de administración, el compuesto o compuestos reales administrados, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

REIVINDICACIONES


1. Un compuesto según la Fórmula I



Fórmula I

o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,

en donde,

 es un anillo de 5-18 miembros;

R₁ es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alquino(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alcanoílo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, arilsulfonilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, oxo, carbamoilo, alcoxilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquinoxilo(C₂-C₈), alquil(C₁-C₈)-tio, N-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, alcanoiloxilo(C₁-C₈), alcanoil(C₁-C₈)-amino, alquinoil(C₃-C₈)-amino, N-alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo, o N,N-di-alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo;

m es un número entero de 0 a 3;

A₁ y A₂, cada uno independientemente, son =N- o =C(R₂)-;

R₂ es -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR₅, -NR₅R₆, -S(O)₀₋₂R₅, -SO₂NR₅R₆, -CO₂R₅, -C(O)NR₅R₆, -N(R₃)SO₂R₅, -N(R₅)C(O)R₆, -N(R₅)CO₂R₆, -C(O)R₅, o alquilo sustituido o sin sustituir seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo y ciclohexilo; en donde:

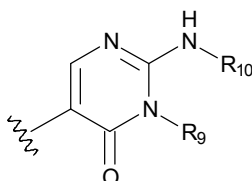
R₅ y R₆, cada uno independientemente, son hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alquino(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alcanoílo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo; alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, arilsulfonilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, oxo, carbamoilo, alcoxilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquinoxilo(C₂-C₈), alquil(C₁-C₈)-tio, N-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, alcanoiloxilo(C₁-C₈), alcanoil(C₁-C₈)-amino, alquinoil(C₃-C₈)-amino, N-alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo; alquil(C₁-C₈)-arilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-heteroarilo sustituido o sin sustituir, o alquil(C₁-C₈)-heterociclilo sustituido o sin sustituir;

n es un número entero de 0 a 4;

A₃ es =N-, =C(H)-, o =C(CN)-;

X es NR₂₀, CHR₂₁, O, o S; en donde R₂₀ y R₂₁ son cada uno independientemente H o alquilo(C₁-C₈);

Z es -NR₃R₄ o de la Fórmula II, en donde



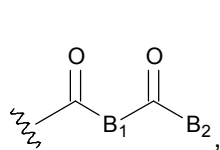
Fórmula II

R₉ y R₁₀ son, independientemente cada uno, alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alquino(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alcanoilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, o arilsulfonilo;

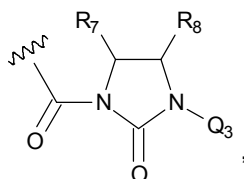
- 5 R₃ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alquino(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alcanoilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, arilsulfonilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, oxo, carbamoilo, alcoxilo(C₁-C₈), alqueniloxilo(C₂-C₈), alquiniloxilo(C₂-C₈), alquil(C₁-C₈)-tio, N-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, alcanoiloxilo(C₁-C₈), alcanoil(C₁-C₈)-amino, alquinoil(C₃-C₈)-amino, N-alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo, o N,N-di-alquil(C₁-C₈)-sulfamoilo;

10

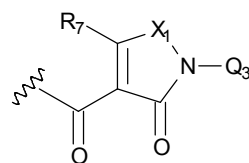
R₄ es de la Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, Fórmula VI, o Fórmula VII:



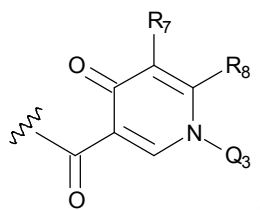
Fórmula III.



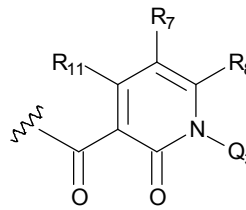
Fórmula IV.



Fórmula V.

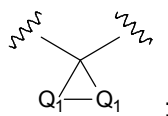


Fórmula VI.



Fórmula VII.

en donde,



B₁ es

- 15 Q₁ es C(R₅)₂;

B₂ es NHQ₂;

Q₂ es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-arilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-heteroarilo, o alquil(C₁-C₈)-heterociclilo sustituido o sin sustituir;

- 20 o B₁ y B₂, junto con el grupo -C(O)- al que están unidos, forman un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir;





Q₃ es hidrógeno, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-arilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁-C₈)-heteroarilo sustituido o sin sustituir, o alquil(C₁-C₈)-heterociclilo sustituido o sin sustituir;

- 25 X₁ es NR₈ o CR₇R₈;

R₇, R₈ y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, alquino(C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alcanoilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, N-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, N,N-di-alquil(C₁-C₈)-carbamoilo, alcanoiloxilo(C₁-C₈), arilsulfonilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, oxo, carbamoilo, alcoxilo(C₁-C₈), alqueniloxilo(C₂-C₈), alquiniloxilo(C₂-C₈), alquil(C₁-C₈)-tio, alcanoil(C₁-C₈)-amino, alquinoil(C₃-C₈)-amino, N-alquil(C₁-

30

C₈)-sulfamoilo, N,N-di-alkil(C₁-C₈)-sulfamoilo; alkil(C₁-C₈)-arilo sustituido o sin sustituir, alkil(C₁-C₈)-heteroarilo sustituido o sin sustituir, o alkil(C₁-C₈)-heterocicilo sustituido o sin sustituir.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  es un anillo de 6-18 miembros.
- 5 3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  es un anillo de 5 ó 12 miembros.
4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  es un anillo heterocíclico de 12 miembros.
- 10 5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  comprende 0 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S, y N.
6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el sustituyente R₁ es hidrógeno o halógeno.
7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que m es un número entero de 0 a 2.
8. El compuesto según la reivindicación 7, en el que m es 0.
- 15 9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que A₂ es =N-.
10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que A₁ y A₂ son ambos =C(R₂)-.
11. El compuesto según la reivindicación 9, en el que A₁ es =CH-, y A₂ es =N-.
12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que A₁ y A₂ son ambos =CH-.
13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que A₃ es =N- o -C(H)-.
- 20 14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que X es NR₂₀ o CHR₂₁, y R₂₀ y R₂₁ son independientemente cada uno H o alkilo(C₁-C₈).
15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que X es O o S.
16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que R₂ es H o halógeno.
17. El compuesto según la reivindicación 16, en el que R₂ es H o F.
- 25 18. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que R₃ es hidrógeno.
19. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que cada Q₁ es CH₂.
20. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que Q₂ es fenilo halosustituido.
21. El compuesto según la reivindicación 20, en el que Q₂ es fenilo fluorosustituido.
22. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que Q₃ es fenilo sustituido o sin sustituir.
- 30 23. El compuesto según la reivindicación 22, en el que Q₃ es fenilo o fenilo halosustituido.
24. El compuesto según la reivindicación 23, en el que Q₃ es fenilo fluorosustituido.
25. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que X₁ es NR₈ y R₈ es alkilo(C₁-C₆).
26. El compuesto según la reivindicación 25, en el que X₁ es NCH₃.
- 35 27. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que R₇, R₈ y R₁₁ son independientemente cada uno hidrógeno, halógeno, o alkilo(C₁-C₈) sustituido o sin sustituir.
28. El compuesto según la reivindicación 27, en el que R₇, R₈ y R₁₁ son cada uno hidrógeno.
29. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que R₇ es alkilo(C₁-C₆), fenilo o fenilo halosustituido.
30. El compuesto según la reivindicación 29, en el que R₇ es -CH₃ o fenilo fluorosustituido.

31. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que R₈ es hidrógeno.
32. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que R₅ y R₆ son independientemente cada uno hidrógeno.
33. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en el que R₉ y R₁₀ son independientemente cada uno alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, o arilo(C₆-C₁₂) sustituido o sin sustituir.
34. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es
- Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;
 - Acido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;
 - Acido ciclopropano-1,1-dicarboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida;
 - Acido 3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;
 - Acido 2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;
 - 2-(4-Fluoro-fenilamino)-5-[5-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
 - 5-[5-([1,3]Dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
 - 5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
 - Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[4-([1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida;
 - Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;
 - Acido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;
 - Acido 2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;
 - Acido ciclopropano-1,1-dicarboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida;
 - Acido 3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-iloxi)-fenil]-amida;
 - 5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(2-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
 - 5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
 - Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-ilamino)-fenil]-amida;
 - Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1-aza-ciclododeca[b]naftalen-4-ilsulfanil)-fenil]-amida;
 - 3-Metil-2-fenilamino-5-[5-(2,5,7,10-tetraoxa-14,16-diaza-triciclo[9.8.0.0.13,18]nonadeca-1(11),12,14,16,18-pentaen-17-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 - 5-[5-(8,9-Dihidro-7H-6,10-dioxa-1,3-diaza-ciclohepta[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
 - 2-(4-Fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(9-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7H-6,12-dioxa-1,3,9-triaza-ciclonona[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;

- 2-(4-Fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(7,8,10,11-tetrahidro-6,9,12-trioxa-1,3-diaza-ciclonona[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 - 5-[5-(8,9-Dihidro-7H-6,10-dioxa-1-aza-ciclohepta[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- 5
- 2-(4-Fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(9-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7H-6,12-dioxa-1,9-diaza-ciclonona[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 - 2-(4-Fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(7,8,10,11-tetrahidro-6,9,12-trioxa-1-aza-ciclonona[b]naftalen-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 10
- 3-Metil-2-fenilamino-5-[5-(2,5,7,10-tetraoxa-14-aza-triciclo[9.8.0.013,18]nonadeca-1(11),12,14,16,18-pentaen-17-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 - 5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(2-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
 - 5-[5-(2,2-Difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
 - Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-ilamino)-fenil]-amida;
- 15
- Acido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico[3-fluoro-4-(7,8,10,11,13,14-hexahidro-6,9,12,15-tetraoxa-1,3-diaza-ciclododeca[b]naftalen-4-ilsulfanil)-fenil]-amida; o
 - 5-[5-(2,5,8,11,14,17-Hexaoxa-21-aza-triciclo[16.8.0.020,25]hexacosa-1(18),19,21,23,25-pentaen-24-iloxi)-piridin-2-il]-3-metil-2-fenilamino-3H-pirimidin-4-ona.
- 20
35. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-34 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
36. La composición farmacéutica según la reivindicación 35, en donde la relación en peso del compuesto al excipiente varía de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10.
37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-34 o la composición farmacéutica de la reivindicación 35 ó 36 para uso como un medicamento.
- 25
38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-34 o la composición farmacéutica de la reivindicación 35 ó 36 para uso en el tratamiento, prevención, o retraso de la aparición o progresión del cáncer, metástasis del cáncer, enfermedad cardiovascular, un trastorno inmunológico o un trastorno ocular.
39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-34 para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por una proteína quinasa.
- 30
40. El compuesto para usar según la reivindicación 39, en donde dicha proteína quinasa es KDR, Tie-2, Flt3, FGFR3, Abl, Aurora A, c-Src, IGF-IR, ALK, c-MET, RON, PAK1, PAK2, o TAK1.
41. El compuesto de la reivindicación 40 para uso como un inhibidor de c-Met en el tratamiento de una enfermedad mediada por una proteína quinasa.
- 35
42. El compuesto para usar según la reivindicación 39, en donde la enfermedad mediada por la actividad de proteína quinasa es el cáncer.
43. El compuesto para usar según la reivindicación 42, en donde el cáncer es un tumor sólido, un sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, un rhabdomyosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, una malignidad hematopoyética, o ascitis maligna.
- 40
44. El compuesto para usar según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 43, para uso en el tratamiento del cáncer, en donde el cáncer se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, carcinoma papilar de células renales hereditario, carcinoma hepatocelular infantil, y cáncer gástrico de un mamífero.