

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 458**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01) **C07D 491/107** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **A61K 31/437** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2009** **E 12182915 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016** **EP 2532657**

54 Título: **Compuestos y métodos de uso**

30 Prioridad:

14.10.2008 US 105414 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.02.2017

73 Titular/es:

SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (50.0%)
No. 1, Gongye North Road, Northern Industrial
Area, Songshan Lake
Dongguan, Guangdong 523000, CN y
XI, NING (50.0%)

72 Inventor/es:

XI, NING

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

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

ES 2 599 458 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y métodos de uso

5 **Campo de la invención**

En el presente documento, se proporcionan nuevos compuestos que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer, en mamíferos. En particular, la invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de las proteínas tirosina quinasa, dando lugar a la inhibición de la señalización intercelular e/o intracelular. En el presente documento, también se proporcionan métodos de uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente en seres humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

15 **Antecedentes de la invención**

Las proteínas quinasa representan una gran familia de proteínas que desempeñan un papel fundamental en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, manteniendo el control sobre la función celular. Las proteínas tirosina quinasa se pueden clasificar en quinasa receptoras (por ejemplo, VEGFR, EGFR, PDGFR, FGFR y erbB2) o no receptoras (por ejemplo, c-src y bcr-abl) de factores de crecimiento. Las tirosina quinasa de tipo receptor se componen de aproximadamente 20 subfamilias diferentes. Las tirosina quinasa de tipo no receptor se componen de numerosas subfamilias. Las tirosina quinasa receptoras son enzimas grandes que atraviesan la membrana celular y poseen un dominio de unión extracelular para los factores de crecimiento, un dominio transmembrana y una parte intracelular que funciona como una quinasa para fosforilar un resto de tirosina específico en proteínas y, por lo tanto, para influir en la proliferación celular. La actividad aberrante o inapropiada de las proteínas quinasa puede contribuir a la aparición de estados patológicos asociados con dicha actividad aberrante de las quinasa.

Una lista parcial de dichas quinasa incluye abl, AATK, ALK, Akt, axl, bmx, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, csk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, DDR1, DDR2, EPHA, EPHB, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FER, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSG2, GSK, Hck, ILK, INSR, IRAK4, ITK, IGF-1R, INS-R, Jak, KSR1, KDR, LMTK2, LMTK3, LTK, Lck, Lyn, MATK, MERTK, MLTK, MST1R, MUSK, NPR1, NTRK, MEK, PLK4, PTK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, RET, ROR1, ROR2, RYK, ros, Ron, SGK493, SRC, SRMS, STYK1, SYK, TEC, TEK, TEX14, TNK1, TNK2, TNNI3K, TXK, TYK2, TYRO3, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. La inhibición de dichas quinasa se ha convertido en una importante diana terapéutica. Se sabe que ciertas enfermedades están asociadas con la angiogénesis desregulada, por ejemplo, la neovascularización ocular, tal como retinopatías (incluyendo la retinopatía diabética); la degeneración macular relacionada con la edad; soriasis; hemangioblastoma; hemangioma; arteriosclerosis; enfermedades inflamatorias tales como una enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática, especialmente artritis (incluyendo la artritis reumatoide); u otros trastornos inflamatorios crónicos tales como el asma crónico; aterosclerosis arterial o posterior a un transplante; endometriosis; y enfermedades neoplásicas, por ejemplo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como las leucemias).

La angiogénesis es un componente importante de ciertos procesos fisiológicos normales tales como la embriogénesis y la curación de heridas, pero la angiogénesis aberrante contribuye a algunos trastornos patológicos y, en particular, al crecimiento de tumores. El VEGF-A (factor de crecimiento endotelial vascular A) es un factor clave que potencia la neovascularización (angiogénesis) de los tumores. El VEGF induce la proliferación y la migración de las células endoteliales mediante la señalización a través de dos receptores de alta afinidad, el receptor tirosina quinasa de tipo fms, flt-1, y el receptor que contiene un dominio de inserto de quinasa, KDR. Estas respuestas de señalización dependen críticamente de la dimerización del receptor y la activación de la actividad intrínseca de las tirosina quinasa receptoras (RTK). La unión de VEGF en forma de un homodímero con enlace de disulfuro estimula la dimerización del receptor y la activación del dominio RTK. La actividad quinasa autofosforila restos de tirosina del receptor citoplásmico, que luego sirven como sitios de unión para moléculas implicadas en la propagación de una cascada de señalización.

La interrupción de la señalización del receptor de VEGF es una diana terapéutica muy atractiva en el cáncer, ya que la angiogénesis es un requisito indispensable para el crecimiento de todos los tumores sólidos, y el endotelio maduro permanece relativamente quiescente (a excepción del sistema reproductor femenino y la curación de heridas). Se ha examinado una serie de metodologías experimentales para la inhibición de la señalización de VEGF, incluyendo el uso de antagonistas de los receptores de anticuerpos neutralizantes, antagonistas de moléculas pequeñas, construcciones antisentido y estrategias negativas dominantes ("Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development", *Nature Review Drug Discovery*, 2007, 6, 734; "Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery?" *Nature Review Drug Discovery*, 2007, 6, 273).

El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor de dispersión, es un factor de crecimiento multifuncional que potencia la transformación y el desarrollo de tumores mediante la inducción de la mitogénesis y la motilidad celular. Para producir efectos celulares, el HGF debe unirse a su receptor, c-Met, una

5 tirosina quinasa receptora. c-Met se sobreexpresa en un porcentaje significativo de diversos tipos de cánceres humanos y, con frecuencia, se amplifica durante la transición entre los tumores primarios y las metástasis. c-Met también está implicado en la aterosclerosis y en la fibrosis pulmonar ("Molecular cancer therapy: can our expectation be MET", *Euro. J. Cancer*, 2008, 44, 641-651). El crecimiento invasivo de ciertas células cancerosas se mejora drásticamente por las interacciones tumor-estroma que incluyen la vía HGF/c-Met (receptor de HGF). La unión del HGF a c-Met conduce a la fosforilación del receptor y a la activación de la vía de señalización de la proteína quinasa activada por Ras/mitógenos (MAPK), potenciando de este modo comportamientos malignos de las células cancerosas. Además, la estimulación de la propia vía de HGF/c-Met puede conducir a la inducción de la expresión de VEGF, lo que a su vez contribuye directamente a la actividad angiogénica. ("From Tpr-Met to Met, tumorigenesis and tubes". *Oncogene*. 2007, 26, 1276; "Targeting the c-Met Signaling Pathway in Cancer". *Clin. Cancer Res.* 2006, 12, 3657; "Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience". *Nature Review Drug Discovery*, 2008, 7, 504).

15 El receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1R) es una tirosina quinasa receptora de membrana integral que se une al factor de crecimiento de tipo insulina (IGF) con alta afinidad. El IGF1R desempeña un papel fundamental en las transformaciones y en el cáncer humano. Se sobreexpresa a un alto nivel en la mayoría de los tejidos malignos, donde funciona como un agente antiapoptótico mediante la mejora de la supervivencia celular a través de la vía de PI3K, y también la vía de p53. El IGF1R se ha relacionado con varios estados patológicos tales como el cáncer de mama y el cáncer de ovario, el melanoma uveal metastásico, la degeneración macular, y el retraso del crecimiento intrauterino y el bajo crecimiento postnatal, entre otros ("IGF1R signaling and its inhibition." *Endocrine-Related Cancer*, 2006,13, S33-S43; "The new kid on the block(ade) of the IGF-1 receptor". *Cancer Cell*, 2004, 5, 201).

25 Las metodologías antitumorales que se dirigen a la señalización de VEGF/VEGFR, HGF/c-Met y/o IGF/IGF1R pueden eludir la capacidad de las células tumorales para superar la inhibición de VEGFR, HGFR o IGF1R solas y pueden representar una mejor terapia del cáncer. En el presente documento, se describen moléculas pequeñas que son potentes inhibidores de la actividad de la proteína tirosina quinasa, tal como la de, por ejemplo, el receptor de VEGF KDR y el receptor de HGF c-Met, entre otros.

30 A la luz del documento WO 2006/116713 A1, se conocen derivados de amina sustituidos como inhibidores de las proteínas quinasas. A la luz del documento US 2004/242603 A1, se conocen derivados de quinolina y derivados de quinazolina que tienen actividad antitumoral. A la luz del documento US 2007/244116 A1, se conocen moduladores de c-MET para modular la actividad enzimática de las proteínas quinasas para modular actividades celulares tales como la proliferación, la diferenciación, la muerte celular programada, la migración y la quimioinvasión.

35 El documento WO 2007/059257 desvela inhibidores de tirosinas quinasas receptoras de tipo I y su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos en mamíferos.

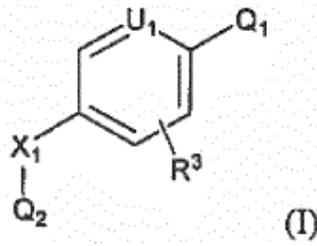
40 El documento WO 2007/084875 se refiere a compuestos para su uso como medicamentos para la inhibición de los efectos reductores de las tirosina quinasas en animales de sangre caliente tales como seres humanos.

Sumario de la invención

45 Se proporcionan un compuesto de acuerdo con las realizaciones independientes 1 a 16, una composición farmacéutica de acuerdo con la realización independiente 11 y un método de acuerdo con la reivindicación independiente 14. Las reivindicaciones dependientes proporcionan realizaciones ventajosas.

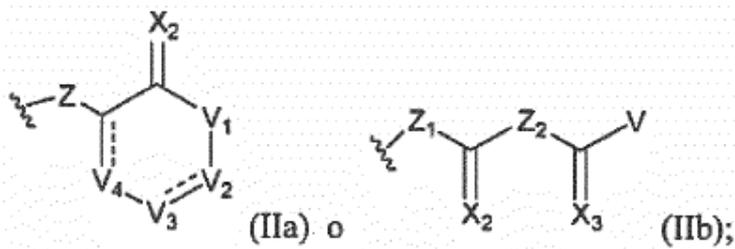
50 Los compuestos desvelados en el presente documento pueden ser inhibidores de la actividad de las proteínas tirosina quinasas. Algunos de los compuestos desvelados en el presente documento son inhibidores de función múltiple, capaces de inhibir, por ejemplo, la señalización del receptor de VEGF, HGF y/o IGF. Por consiguiente, en el presente documento, se proporcionan nuevos inhibidores de la señalización de las proteínas tirosina quinasas receptoras, tales como, por ejemplo, la señalización del receptor de VEGF, la señalización del receptor de HGF y/o la señalización del receptor de IGF, incluyendo el receptor de VEGF KDR, el receptor de HGF c-Met y/o IGF1R.

55 En concreto, se ha descubierto que los compuestos desvelados en el presente documento, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de las tirosina quinasas receptoras en especial, c-Met, KDR y IGF1R. En un aspecto, en el presente documento, se proporcionan compuestos que tienen la Fórmula (I) mostrada a continuación:

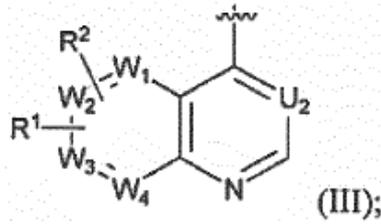


o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

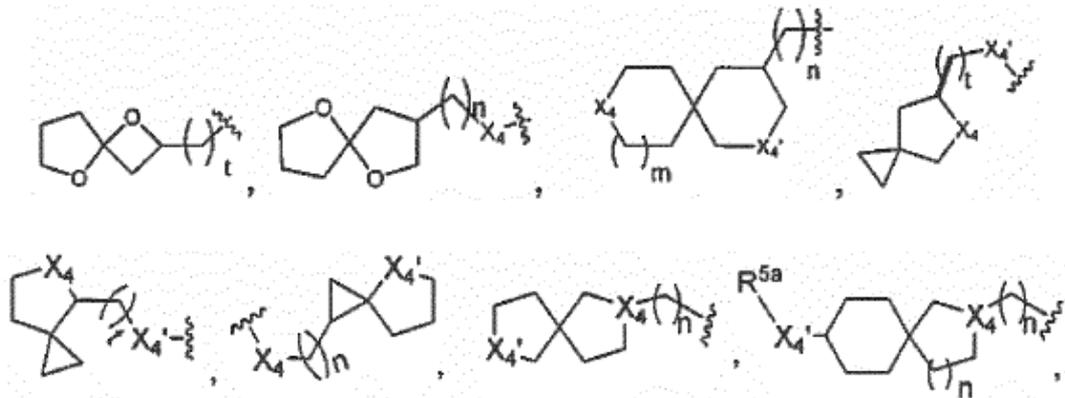
5 Q₁ es la Fórmula (IIa) o (IIb):

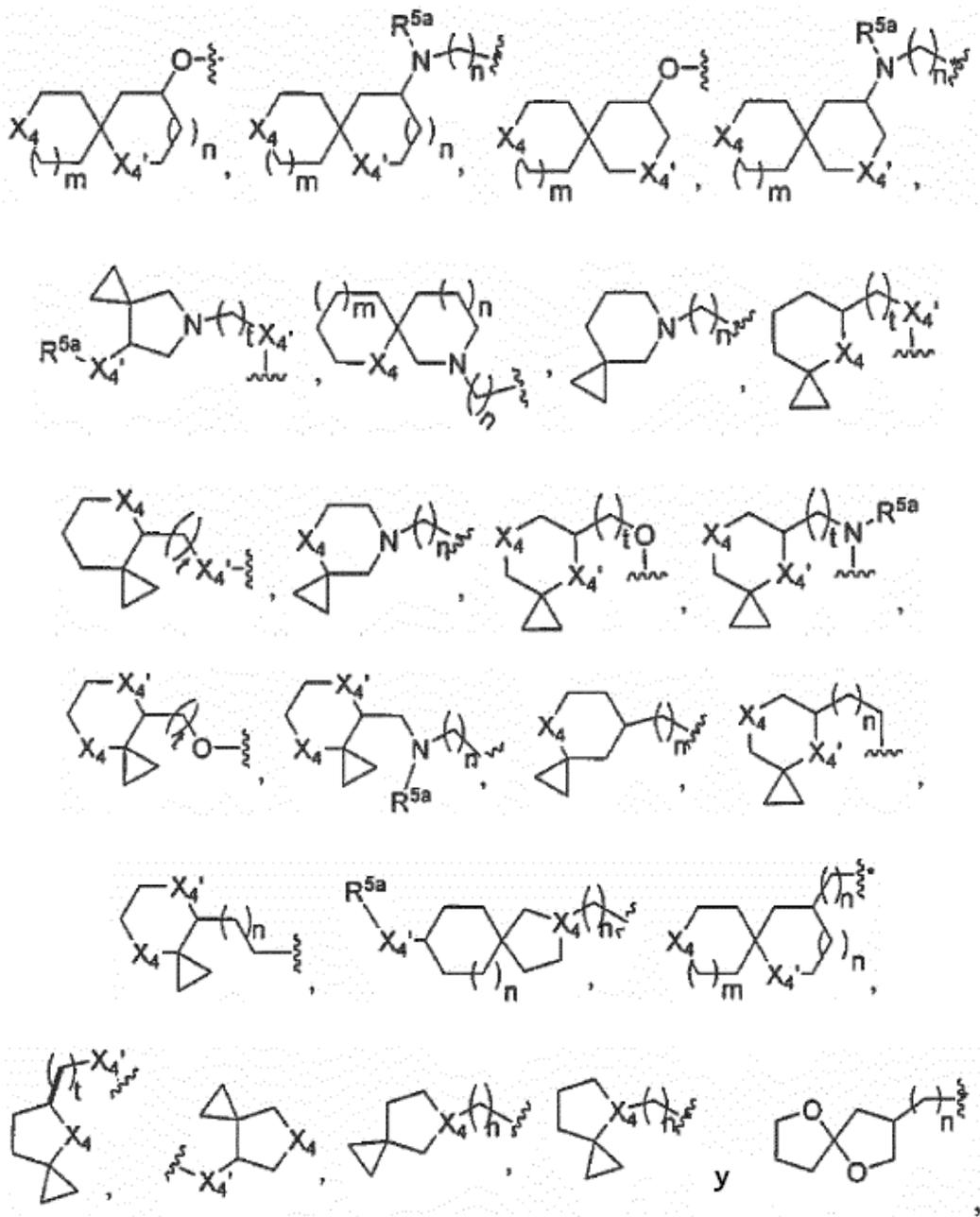


Q₂ es la Fórmula (III):



R¹ se selecciona entre:





en las que cada uno de X₄ y X₄' es independientemente (CR⁴R^{4a})_m, NR⁵, O, S, S=O o SO₂; cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2; y t es 1, 2 o 3;

- 5
- R² es H, halo, ciano(CN), R^{5a}R⁵N-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi sustituido con hidroxil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilamin C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, heterocicliloxi C₄₋₁₀-alcoxi C₁₋₆, biciclilo C₅₋₁₂ condensado, biciclilo C₅₋₁₂ condensado alifático C₁₄, heterobicyclilo C₅₋₁₂ condensado alifático C₁₋₆, bicicliloxi C₅₋₁₂ condensado, bicicililamino C₅₋₁₂ condensado, bicicloxi C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, bicicililamin C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)O-, heterobicyclil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, heterobicyclil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)O-, bicicililamin C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, heterobicyclilamin C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)NR⁵-, heterobicyclil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)NR⁵-, espiro-bicyclil C₅₋₁₂, espiro-bicycloxi C₅₋₁₂, espiro-bicyclilamino C₅₋₁₂, espiro-bicycloxi C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, espiro-bicyclilamin C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, heterobicyclilo C₅₋₁₂ condensado, heterobicycloxi C₅₋₁₂ condensado, heterobicyclilamino C₅₋₁₂ condensado, heterobicycloxi C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, heterobicyclilamin-C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, espiro-bicyclilo C₅₋₁₂, espiro-heterobicyclilo C₅₋₁₂, espiro-bicyclilo C₅₋₁₂ alifático C₁₋₆, espiro-heterobicyclilo C₅₋₁₂ alifático C₁₋₆, espiro-heterobicycloxi C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, espiro-heterobicyclilamin C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, espiro-bicyclil C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-bicyclil C₅₋₁₂-C(=O)O-, espiro-heterobicyclil C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-heterobicyclil C₅₋₁₂-C(=O)O-, espiro-bicyclilamin C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-heterobicyclilamin C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-bicyclil C₅₋₁₂-C(=O)NR⁵-
- 10
- 15
- y

o espiro-heterobociclicil $C_{5-12}-C(=O)NR^5-$, arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-10} , arilo C_{6-10} alifático C_{1-6} o heteroarilo C_{1-10} alifático C_{1-6} ;

en la que R^3 es independientemente H, F, Cl, Br, -CN, alifático C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} ;

5 cada uno de U_1 y U_2 es independientemente CR^4 o N;

V es NR^5R^{5a} , OR^5 ;

10 V_1 es O o NR^5 ;

cada uno de V_2 , V_3 y V_4 es independientemente CR^4R^{4a} , NR^5 , CR^4 o N, con la condición de que solo uno de V_2 , V_3 y V_4 sea NR^5 o N, o V_2 y V_3 o V_3 y V_4 se combinan para convertirse en CR^4R^{4a} , NR^5 , O, CR^4 o N, con la condición de que la estructura resultante sea estable;

15 cada uno de W_1 , W_2 , W_3 y W_4 es independientemente CR^4R^{4a} , NR^5 , CR^4 o N, o W_1 y W_2 o W_3 y W_4 se combinan para convertirse en CR^4R^{4a} , NR^5 , O o S;

20 X_1 es $(CR^4R^{4a})_m$, NR^5 , O, S, S=O o SO_2 , donde m es 0, 1 o 2;

cada uno de X_2 y X_3 es independientemente O, S o NR^5 ;

25 Z es $-NR^5C(=O)-(CR^4R^{4a})_p-$, $-NR^5C(=S)-(CR^4R^{4a})_p-$, $-NR^{5a}-(CR^4R^{4a})_p-$, $-NR^5-(CR^4R^{4a})_pC(=O)-$, $-NR^5-(CR^4R^{4a})_pC(=S)-$, $-NR^5S(=O)_r-$, $-NR^5S(=O)_r(CR^4R^{4a})_p-$, $-C(=O)NR^5(CR^4R^{4a})_p-$ o $-NR^5-(CR^4R^{4a})_pS(=O)_r-$, donde p es 0, 1, 2 o 3 y r es 1 o 2;

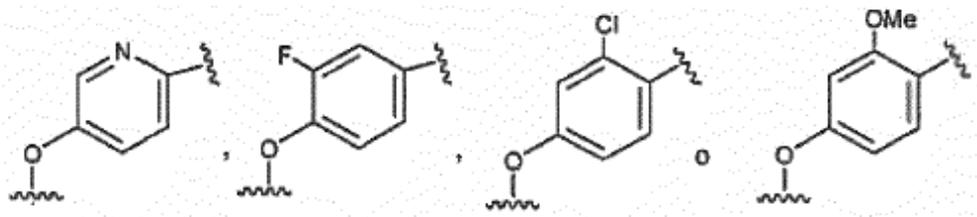
cada uno de Z_1 y Z_2 es independientemente NR^5 o CR^4R^{4a} ;

30 cada uno de R^4 y R^{4a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, -CN, hidroxilo, $-NR^{5a}R^5$, con la condición de que cuando R^4 y R^{4a} estén unidos al mismo átomo de carbono, R^4 y R^{4a} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, formen opcionalmente un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros;

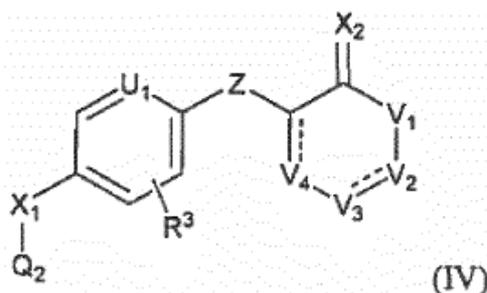
35 cada uno de R^5 y R^{5a} es independientemente H, $R^6R^{6a}NC(=O)-$, $R^6OC(=O)-$, $R^6C(=O)-$, $R^6R^{6a}NS(=O)-$, $R^6OS(=O)-$, $R^6S(=O)-$, $R^6R^{6a}NSO_2-$, R^6OSO_2- , R^6SO_2- , con la condición de que cuando R^5 y R^{5a} estén unidos al mismo átomo de nitrógeno, R^5 y R^{5a} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen opcionalmente un anillo de 3 a 8 miembros, incluyendo anillos espiro y bicíclicos condensados;

cada uno de R^6 y R^{6a} es H.

40 En una realización, Z de fórmula (IIa) es $-NHC(=O)-$, Z_1 de fórmula (IIb) es NH; y la subestructura definida por X_2 , U_1 y R^3 de fórmula I es:

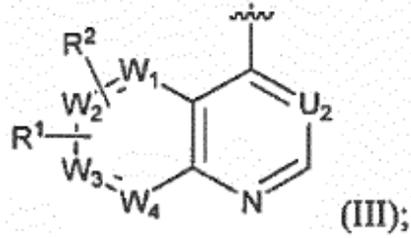


En una realización, el compuesto tiene además la Fórmula (IV):



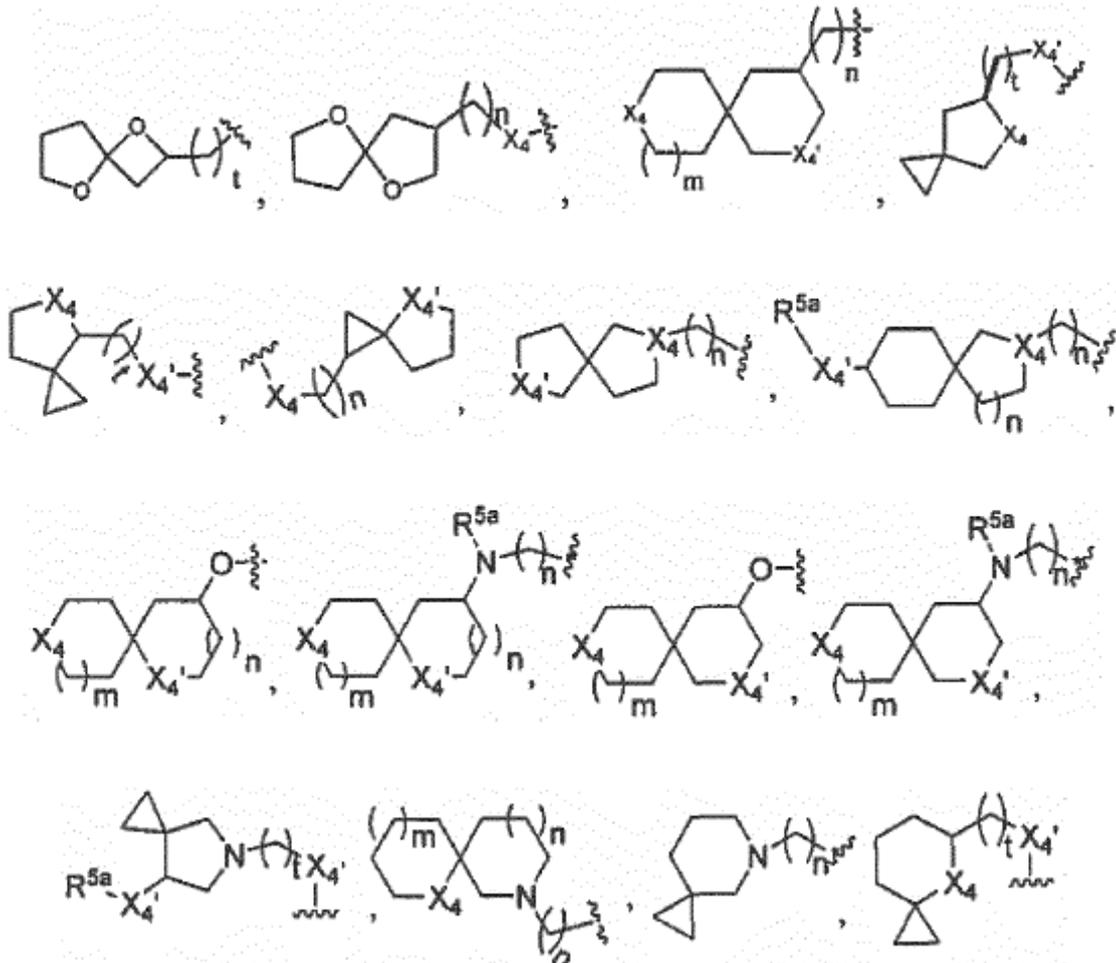
o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

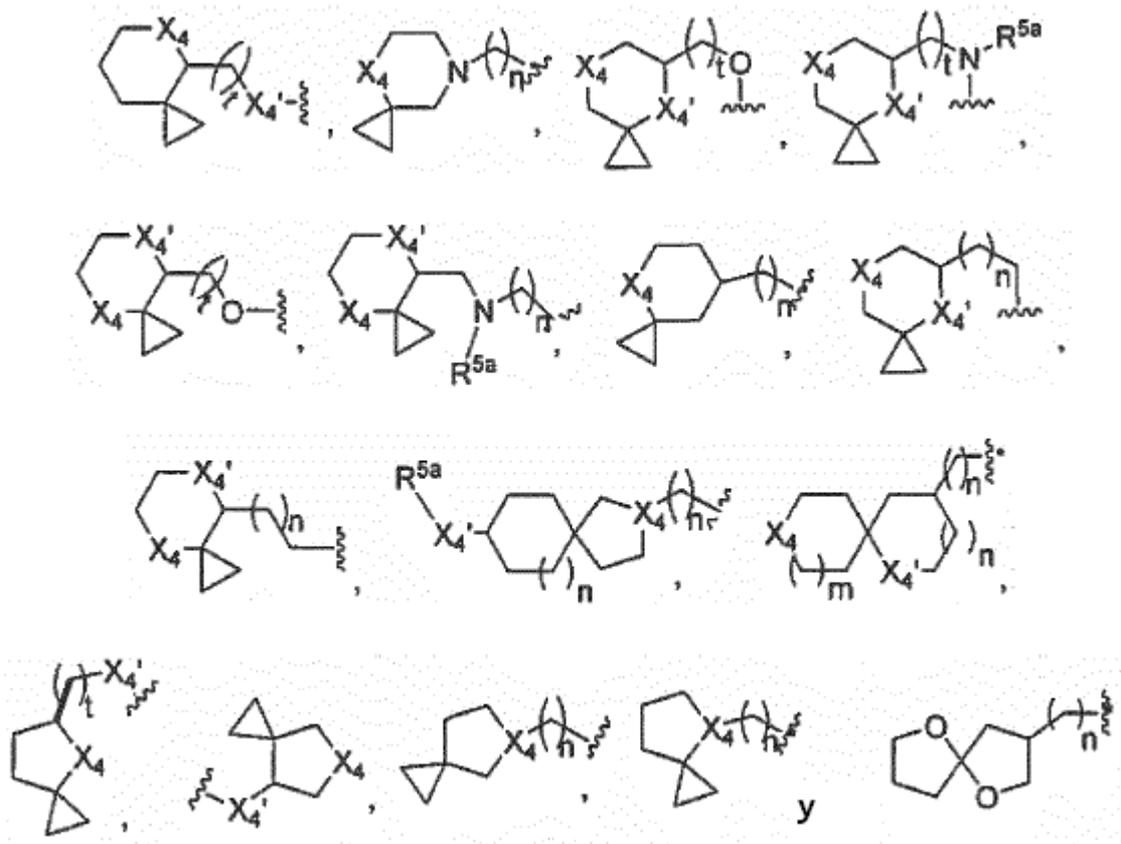
Q₂ tiene la fórmula (III):



5

R¹ se selecciona entre:





en las que cada uno de X_4 y X_4' es independientemente $(CR^4R^{4a})_m$, NR^5 , O, S, S=O o SO_2 ; cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2; y t es 1, 2 o 3;

- 5 R^2 es H, halo, ciano(CN), $R^{5a}R^5N$ -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , aminoalcoxi C_{1-6} , aminoalcoxi sustituido con hidroxilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquilamin C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , heterociclioxi C_{4-10} -alcoxi C_{1-6} , biciclilo C_{5-12} condensado, biciclilo C_{5-12} condensado alifático C_{1-6} , heterobiciclilo C_{5-12} condensado alifático C_{1-6} , bicicloxi C_{5-12} condensado, bicicilamin C_{5-12} condensado, bicicloxo C_{5-12} condensado-alcoxi C_{1-6} , bicicilamin C_{5-12} condensado-alcoxi C_{1-6} , bicicilil C_{5-12} condensado-C(=O)-, bicicilil C_{5-12} condensado-C(=O)O, heterobicicilil C_{5-12} condensado-C(=O)-, heterobicicilil C_{5-12} condensado-C(=O)O-, bicicililamin C_{5-12} condensado-C(=O)-, heterobicicililamin C_{5-12} condensado-C(=O)-, bicicilil C_{5-12} condensado-C(=O)NR⁵-, heterobicicilil C_{5-12} condensado-C(=O)NR⁵-, espiro-bicicilil C_{5-12} , espiro-bicicloxi C_{5-12} , espiro-bicicilamin C_{5-12} , espiro-bicicloxo C_{5-12} -alcoxi C_{1-6} , espiro-bicicilamin C_{5-12} -alcoxi C_{1-6} , heterobicicililo C_{5-12} condensado, heterobicicloxi C_{5-12} condensado, heterobicicililamin C_{5-12} condensado, heterobicicloxo C_{5-12} condensado-alcoxi C_{1-6} , heterobicicililamin- C_{5-12} condensado-alcoxi C_{1-6} , espiro-biciclilo C_{5-12} , espiro-heterobiciclilo C_{5-12} , espiro-biciclilo C_{5-12} alifático C_{1-6} , espiro-heterobiciclilo C_{5-12} alifático C_{1-6} , espiro-heterobicicloxo C_{5-12} -alcoxi C_{1-6} , espiro-heterobicicilamin C_{5-12} -alcoxi C_{1-6} , espiro-bicicilil C_{5-12} -C(=O)-, espiro-bicicilil C_{5-12} -C(=O)O-, espiro-heterobicicilil C_{5-12} -C(=O)-, espiro-heterobicicilil C_{5-12} -C(=O)O-, espiro-bicicililamin C_{5-12} -C(=O)-, espiro-heterobicicililamin C_{5-12} -C(=O)-, espiro-bicicilil C_{5-12} -C(=O)NR⁵- o espiro-heterobicicilil C_{5-12} -C(=O)NR⁵-, arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-10} , arilo C_{6-10} alifático C_{1-6} o heteroarilo C_{1-10} alifático C_{1-6} ;

en la que R^3 es independientemente H, F, Cl, Br, -CN, alifático C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} ;

- 25 cada uno de U_1 y U_2 es independientemente CR^4 o N;

V es NR^5R^{5a} , OR^5 ;

V_1 es O o NR^5 ;

- 30 cada uno de V_2 , V_3 y V_4 es independientemente CR^4R^{4a} , NR^5 , CR^4 o N, con la condición de que solo uno de V_2 , V_3 y V_4 es NR^5 o N, o V_2 y V_3 o V_3 y V_4 se combinan para convertirse en CR^4R^{4a} , NR^7 , O, CR^4 o N, con la condición de que la estructura resultante sea estable; cada uno de W_1 , W_2 , W_3 y W_4 es independientemente CR^4R^{4a} , NR^5 , CR^4 o N, o W_1 y W_2 o W_3 y W_4 se combinan para convertirse en CR^4R^{4a} , NR^5 , O o S;

X₁ es (CR⁴R^{4a})_m, NR⁵, O, S, S=O o SO₂, donde m es 0, 1 o 2;

X₂ es independientemente O, S o NR⁵;

5 Z es -NR⁵C(=O)-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR⁵C(=S)-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR^{5a}-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_pC(=O)-, NR⁵-(CR⁴R^{4a})_pC(=S)-, -NR⁵S(=O)_r-, -NR⁵S(=O)_r(CR⁴R^{4a})_p-, -C(=O)NR⁵(CR⁴R^{4a})_p- o -NR⁵(CR⁴R^{4a})_pS(=O)_r-, donde p es 0, 1, 2 o 3 y r es 1 o 2;

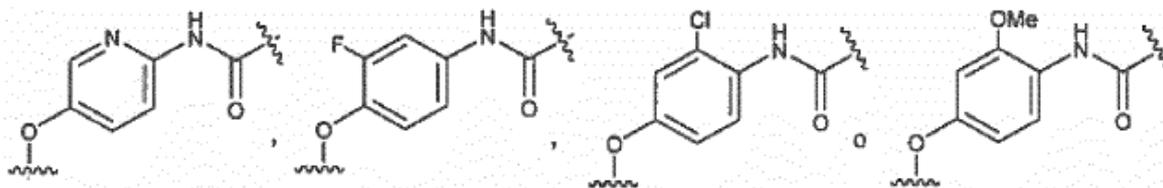
10 cada uno de R⁴ y R^{4a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, -CN, hidroxilo, -NR^{5a}R⁵, con la condición de que cuando R⁴ y R^{4a} estén unidos al mismo átomo de carbono, R⁴ y R^{4a}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido; cada uno de R⁵ y R^{5a} es independientemente H, R⁶R^{6a}NC(=O)-, R⁶OC(=O)-, R⁶C(=O)-, R⁶R^{6a}NS(=O)-, R⁶OS(=O)-, R⁶S(=O)-, R⁶R^{6a}NSO₂-, R⁶OSO₂-, R⁶SO₂-, con la condición de que cuando R⁵ y R^{5a} estén unidos al mismo átomo de nitrógeno, R⁵ y R^{5a}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un anillo de 3 a 8 miembros, incluyendo anillos espiro y bicíclicos condensados;

15 cada uno de R⁶ y R^{6a} es independientemente H;

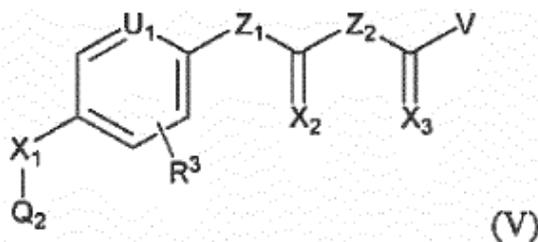
20 en las que cada uno de R^{5a}R⁵N-, -C(=O)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)OR⁵-, -NR⁵C(=O)NR⁵R^{5a}, -NR⁵C(=O)OR^{5a}, -NR⁵C(=O)-R^{5a}, R⁵R^{5a}N-O₂S-, R⁵O₂S-, R⁵O₂SR^{5a}N-, OR⁷, NR⁵, CR⁴R^{4a}, CR⁴, (CR⁴R^{4a})_m, -NR⁵C(O)-(CR⁴R^{4a})_p-, NR⁵C(=S)-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR^{5a}-(CR⁴R^{4a})_p-, NR⁵CR⁴R^{4a})_pC(=O)-, -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_pC(=S)-, -NR⁵S(O)_r-, -NR⁵S(=O)(CR⁴R^{4a})_p-, -C(=O)NR⁵-(CR⁴R^{4a})_p-, NR⁵-(CR⁴R^{4a})_p-S(=O)_r-, R^{5a}R⁵N-alquilo, R⁵(S=O)-alquilo, R⁵R^{5a}N-(C=O)-alquilo, R^{5a}R⁵N-alcoxi, R⁵(S=O)-alcoxi, R⁵R^{5a}N-(C=O)-alcoxi, R⁶R^{6a}NC(=O)-, R⁶OC(=O)-, R⁶C(=O)-, R⁶R^{6a}NS(=O)-, R⁶OS(=O)-, R⁶S(=O)-, R⁶R^{6a}NSO₂-, R⁶OSO₂-, R⁶SO₂-, ciclopropilalcoxi sustituido con hidroxilo, ciclopropilalcoxi sustituido con R⁵S(=O)₂O. Preferentemente, Z es -NHC(=O)-; o

25

en las que la subestructura definida por X₁, Z, U₁ y R³ es:



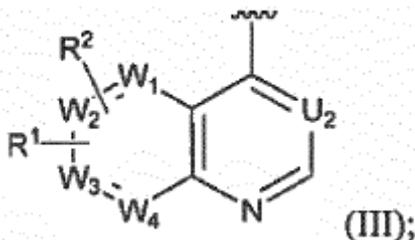
En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula V:



30

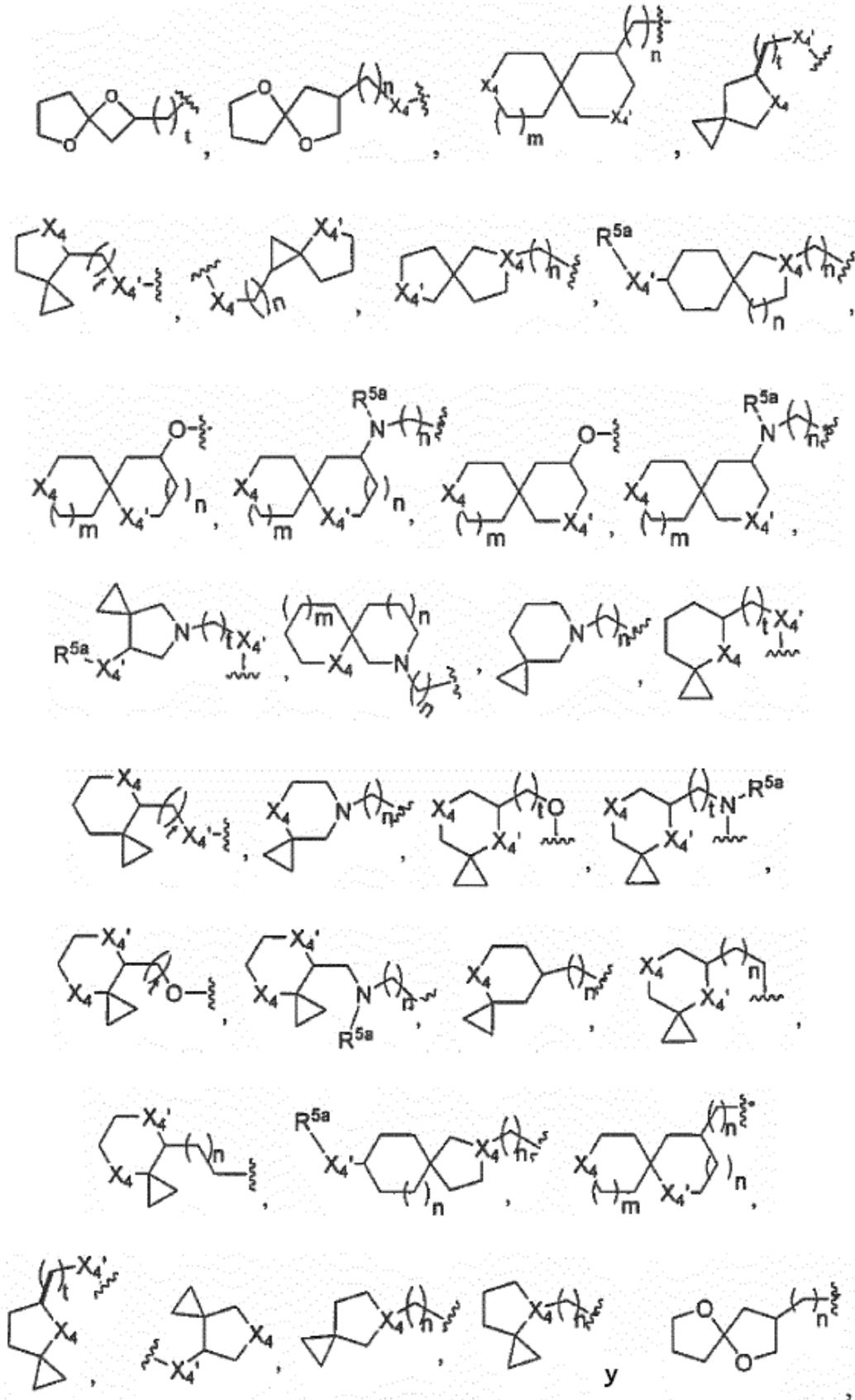
o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Q₂ tiene la Fórmula (III):



35

R¹ se selecciona entre:



en las que cada uno de X_4 y X_4' es independientemente $(CR^4R^{4a})_m$, NR^5 , O, S, S=O o SO_2 ; cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2; y t es 1, 2 o 3;

R² es H, halo, ciano(CN), R^{5a}R⁵N-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi sustituido con hidroxilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilamin C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, heterociclioxi C₄₋₁₀-alcoxi C₁₋₆, biciclilo C₅₋₁₂ condensado, biciclilo C₅₋₁₂ condensado alifático C₁₋₆, heterobiciclilo C₅₋₁₂ condensado alifático C₁₋₆, bicicloxi C₅₋₁₂ condensado, bicicilamin C₅₋₁₂ condensado, bicicloxo C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, bicicilamin C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)O-, heterobicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, heterobicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)O-, bicicililamin C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, heterobicicililamin C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)NR⁵-, heterobicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)NR⁵-, espiro-bicicilil C₅₋₁₂, espiro-bicicloxi C₅₋₁₂, espiro-bicicilamin C₅₋₁₂, espiro-bicicloxo C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, espiro-bicicilamin C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, heterobicicililo C₅₋₁₂ condensado, heterobicicloxi C₅₋₁₂ condensado, heterobicicilamin C₅₋₁₂ condensado, heterobicicloxo C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, heterobicicililamin-C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, espiro-biciclilo C₅₋₁₂, espiro-heterobicicililo C₅₋₁₂, espiro-biciclilo C₅₋₁₂ alifático C₁₋₆, espiro-heterobicicililo C₅₋₁₂ alifático C₁₋₆, espiro-heterobicicloxo C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, espiro-heterobicicililamin C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, espiro-bicicilil C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-bicicilil C₅₋₁₂-C(=O)O-, espiro-heterobicicilil C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-heterobicicilil C₅₋₁₂-C(=O)O-, espiro-bicicililamin C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-heterobicicililamin C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-bicicilil C₅₋₁₂-C(=O)NR⁵- o espiro-heterobicicilil C₅₋₁₂-C(=O)NR⁵-, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ alifático C₁₋₆ o heteroarilo C₁₋₁₀ alifático C₁₋₆;

en las que R³ es independientemente H, F, Cl, Br, -CN, alifático C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;

cada uno de U₁ y U₂ es independientemente CR⁴ o N;

V es NR⁵R^{5a}, OR⁵;

cada uno de W₁, W₂, W₃ y W₄ es independientemente CR⁴R^{4a}, NR⁵, CR⁴ o N, o W₁ y W₂ o W₃ y W₄ se combinan para convertirse en CR⁴R^{4a}, NR⁵, O o S;

X₁ es (CR⁴R^{4a})_m, NR⁵, O, S, S=O o SO₂, donde m es 0, 1 o 2;

cada uno de X₂ y X₃ es independientemente O, S o NR⁵;

cada uno de Z₁ y Z₂ es independientemente NR⁵ o CR⁴R^{4a};

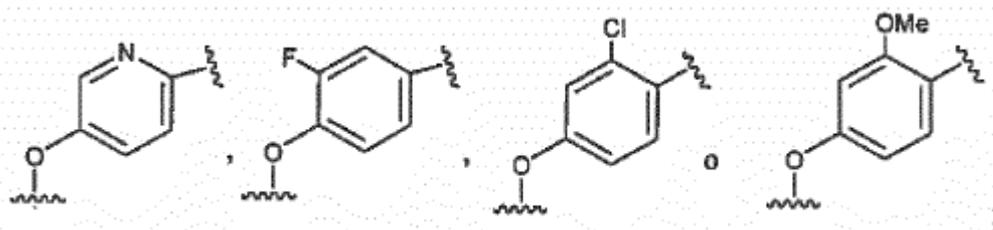
cada uno de R⁴ y R^{4a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, -CN, hidroxilo, -NR^{5a}R⁵, con la condición de que cuando R⁴ y R^{4a} estén unidos al mismo átomo de carbono, R⁴ y R^{4a}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

cada uno de R⁵ y R^{5a} es independientemente H, R⁶R^{6a}NC(=O)-, R⁶OC(=O)-, R⁶C(=O)-, R⁶R^{6a}S(=O)-, R⁶OS(O)-, R⁶S(=O)-, R⁶R^{6a}NSO₂-, R⁶OSO₂-, R⁶SO₂-, con la condición de que cuando R⁵ y R^{5a} estén unidos al mismo átomo de nitrógeno, R⁵ y R^{5a}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un anillo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, incluyendo anillos espiro y bicíclicos condensados;

cada uno de R⁶ y R^{6a} es independientemente H;

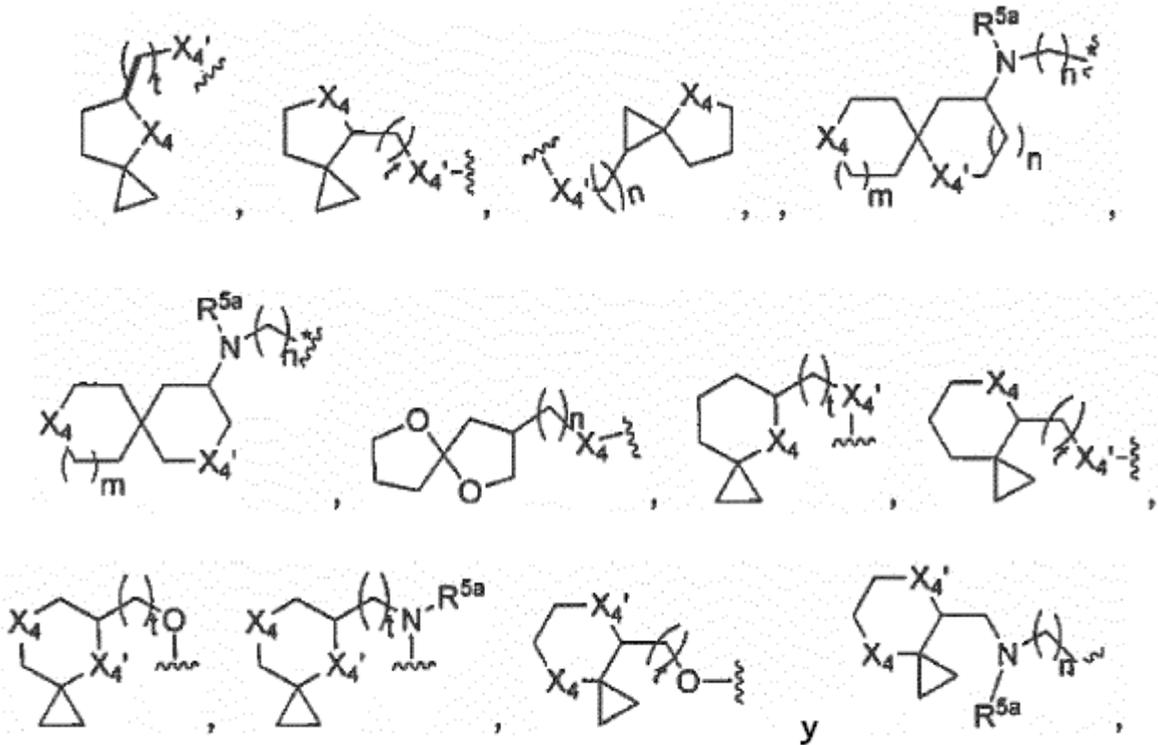
en las que cada uno de R^{5a}R⁵N-, -C(=O)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)OR⁵-, NR⁵C(=O)NR⁵R^{5a}, NR⁵C(=O)OR^{5a}, NR⁵C(=O)-R^{5a}, R⁵R^{5a}O₂S-, R⁵O₂S-, R⁵O₂SR^{5a}N-, OR⁵, NR⁵, CR⁴R^{4a}, CR⁴, (CR⁴R^{4a})_m, NR⁵C(O)-(CR⁴R^{4a})_p-, NR⁵C(=S)-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR^{5a}-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_pC(=O)-, -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_pC(=S)-, -NR⁵S(O)_r-, -NR⁵S(=O)(CR⁴R^{4a})_p-, -C(=O)NR⁵-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_p-S(=O)_r-, R^{5a}R⁵N-alquilo, R⁵(S=O)-alquilo, R⁵R^{5a}N-(C=O)-alquilo, R^{5a}R⁵N-alcoxi, R⁵(S=O)-alcoxi, R⁵R^{5a}N-(C=O)-alcoxi, R⁶R^{6a}NC(=O)-, R⁶OC(=O)-, R⁶C(=O)-, R⁶R^{6a}NS(=O)-, R⁶OS(=O)-, R⁶S(=O)-, R⁶R^{6a}NSO₂-, R⁶OSO₂-, R⁶SO₂-, ciclopropilalcoxi sustituido con hidroxilo, ciclopropilalcoxi sustituido con R⁵S(=O)₂O.

Preferentemente, la subestructura definida por X₁, U₁ y R³ es:



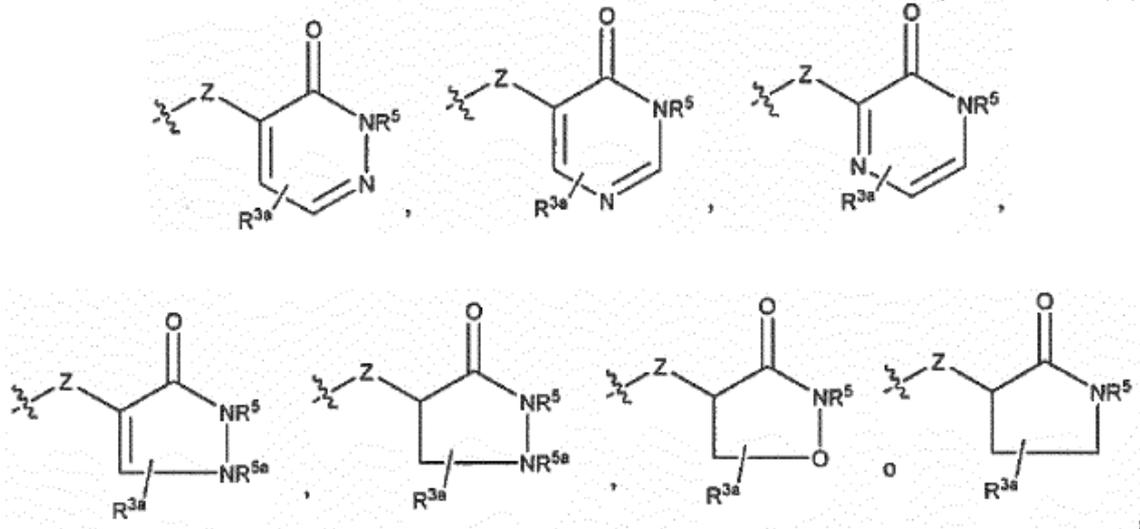
y/o

en la que R¹ es una de las siguientes estructuras:



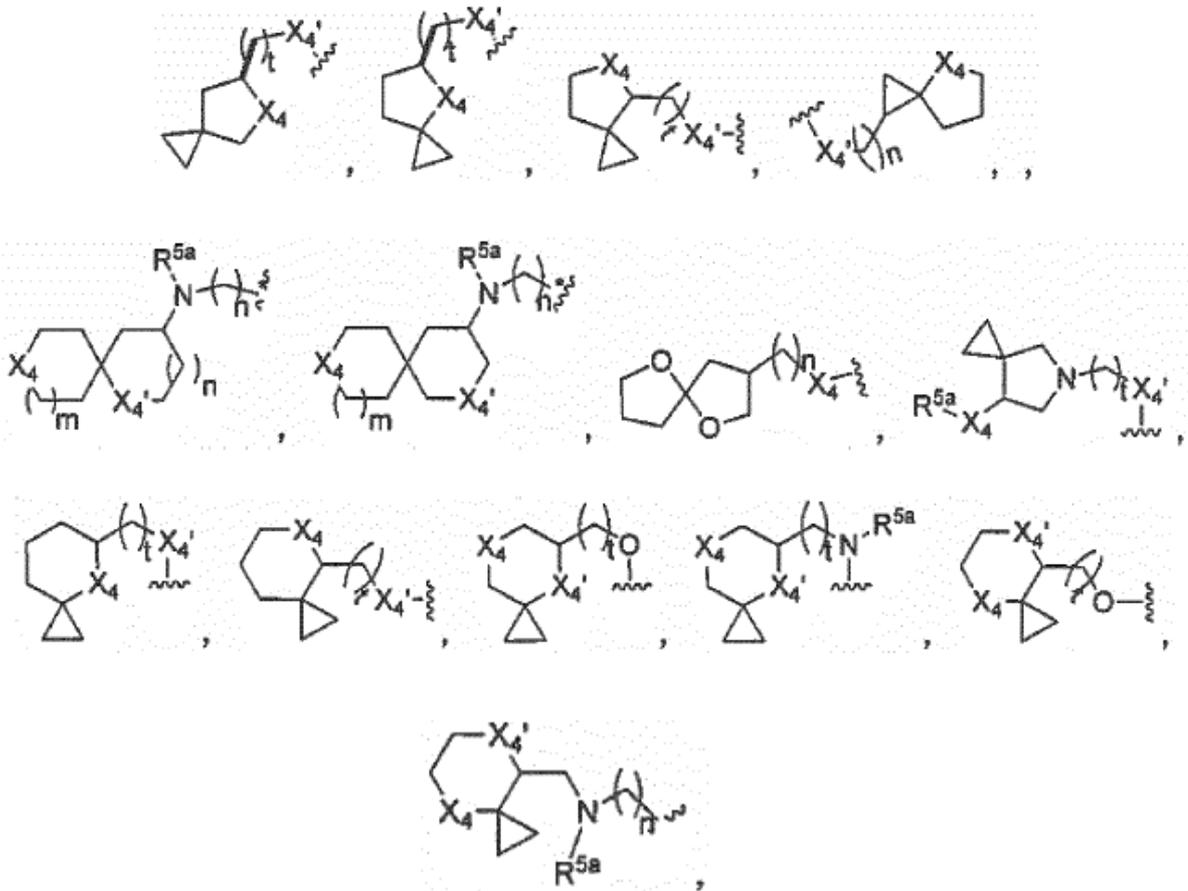
5 en las que cada uno de X₄ y X₄' es independientemente (CR⁴R^{4a})_m, NR⁵, O, S, S=O o SO₂; cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2; y t es 1, 2 o 3.

En otras realizaciones, Q₁ de la Fórmula I o la subestructura definida por X₂, V₁, V₂, V₃, V₄ y Z de fórmula (IV) es:



10 en las que R^{3a} es H, F, Cl, Br, I, -CN, hidroxilo, R^{5a}R⁵N-, R^{5a}R⁵N-alifático.

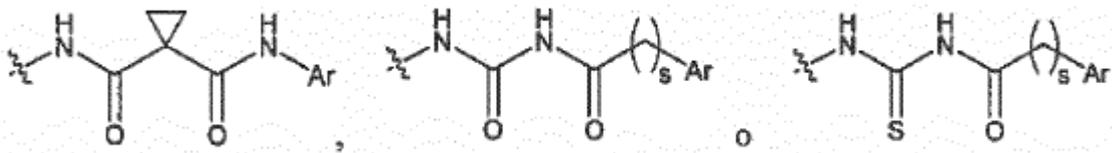
En algunas realizaciones, R¹ es una de las siguientes estructuras:



y

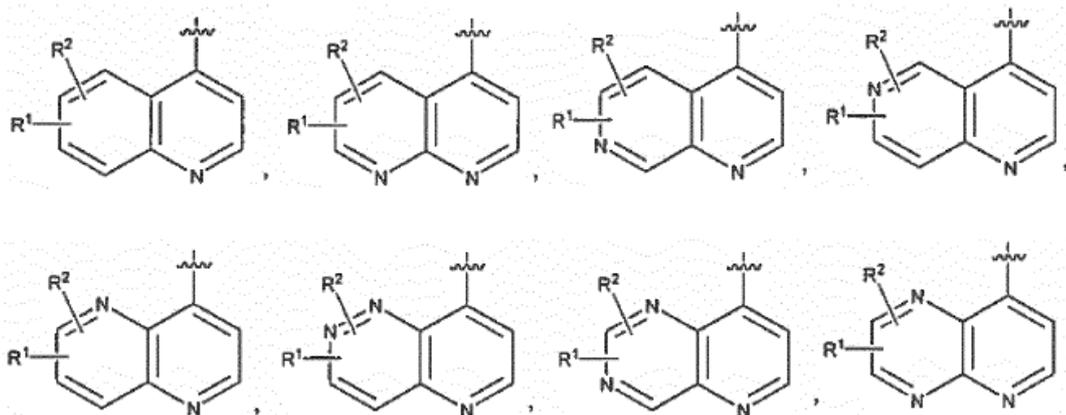
5 en las que cada uno de X_4 y X_4' es independientemente $(CR^4R^{4a})_m$, NR^5 , O, S, S=O o SO_2 ; cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2; y t es 1, 2 o 3.

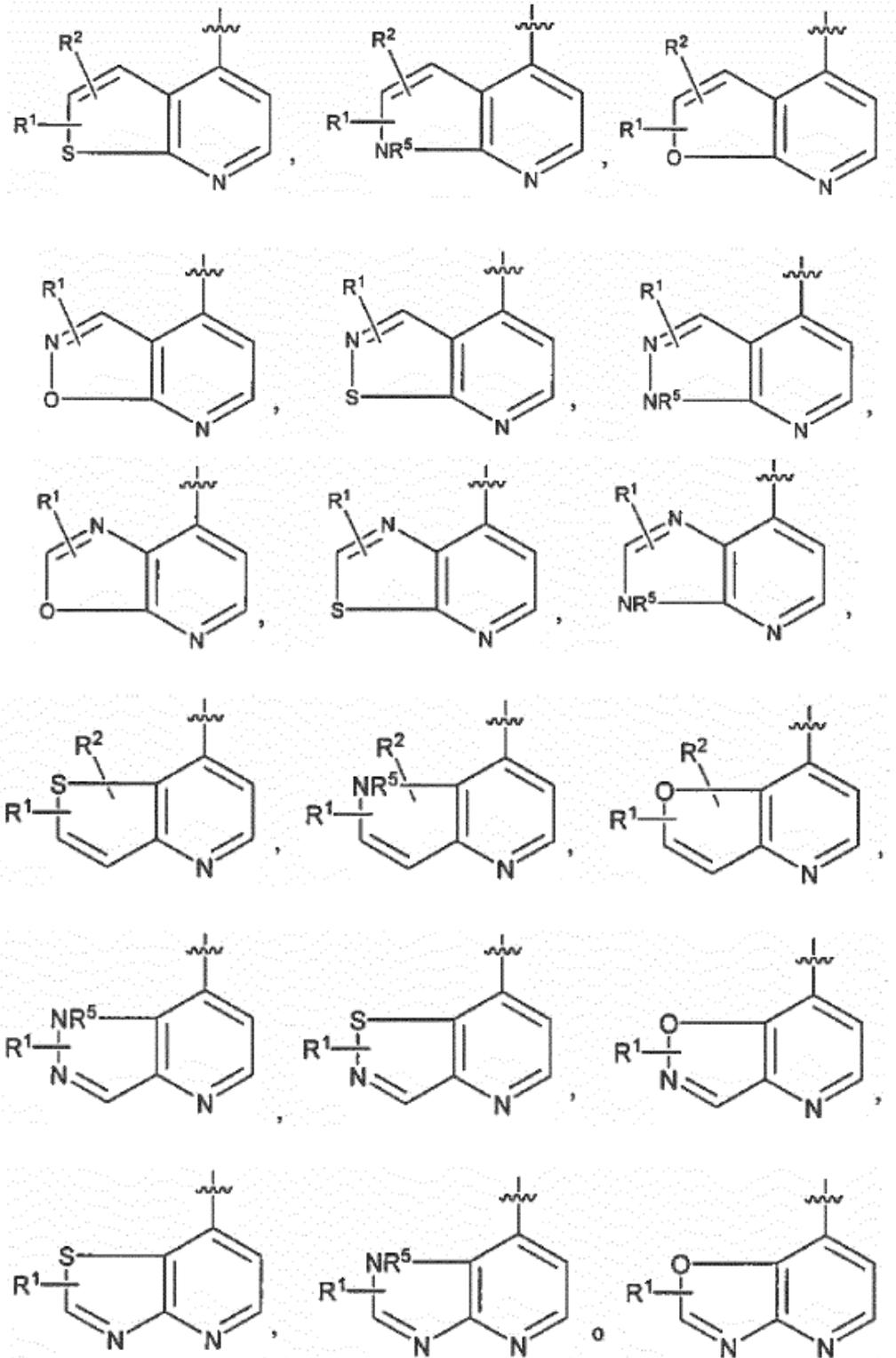
En determinadas realizaciones, Q_1 de la Fórmula (I) o la subestructura definida por Z_1 , Z_2 , X_2 , X_3 y V de fórmula (V) es:



10 en las que Ar es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; y s es 0 o 1.

En ciertas realizaciones, Q_2 es:





en las que X₁ es O o NR⁵.

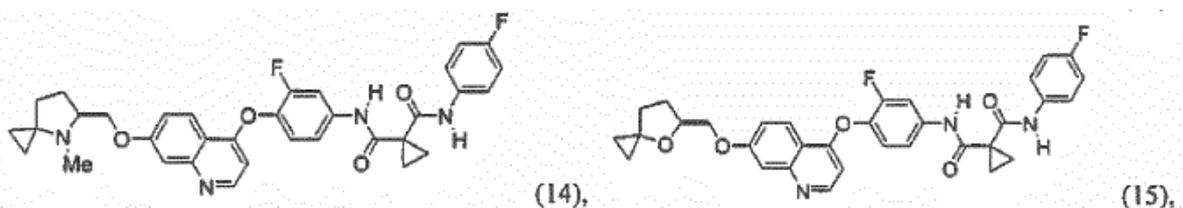
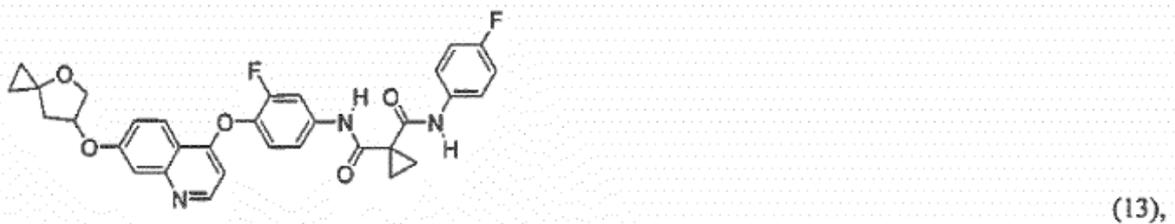
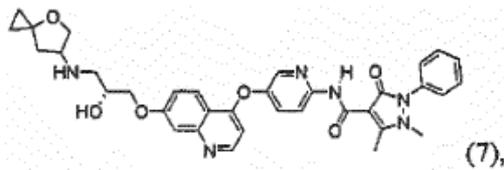
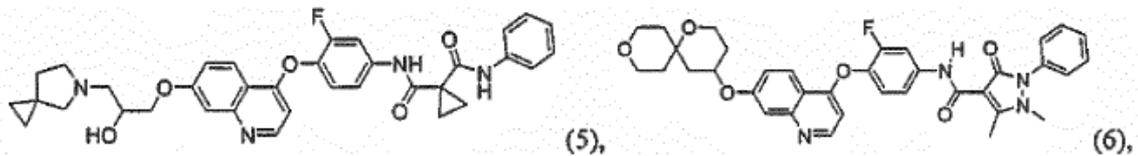
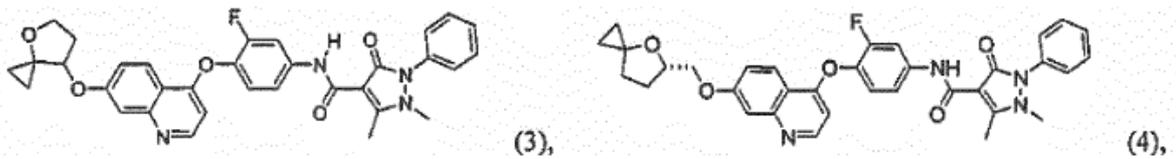
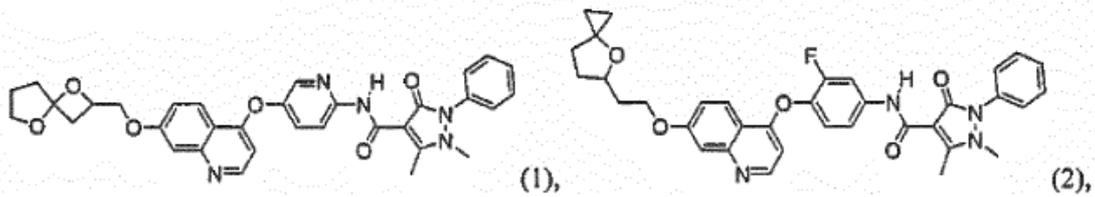
5

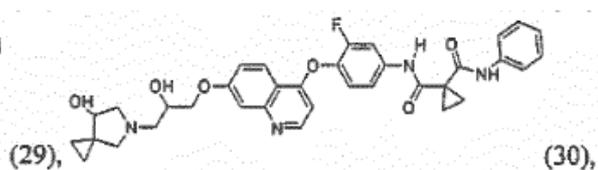
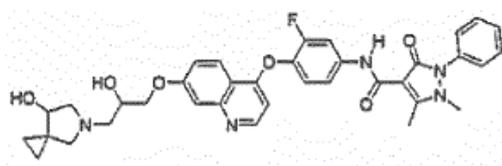
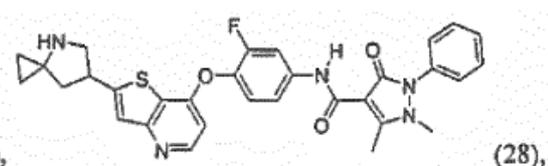
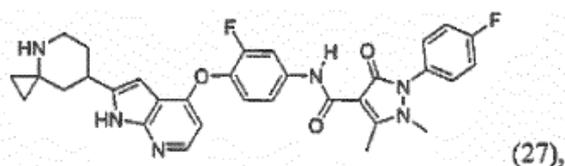
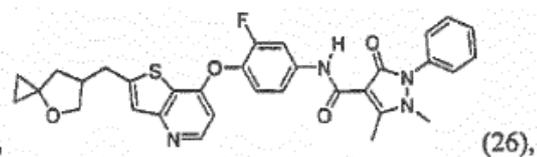
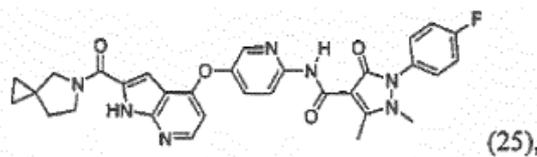
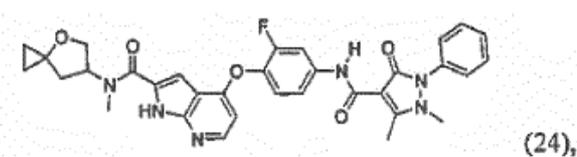
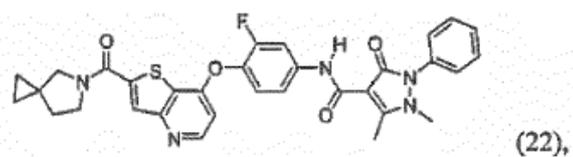
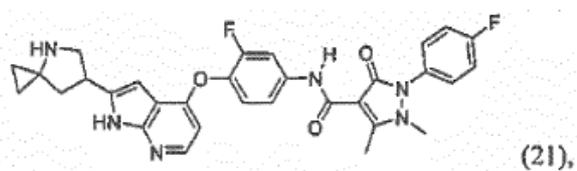
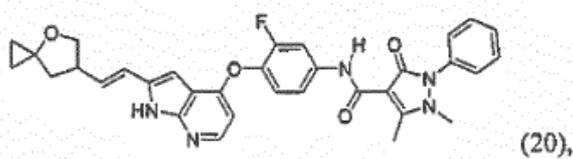
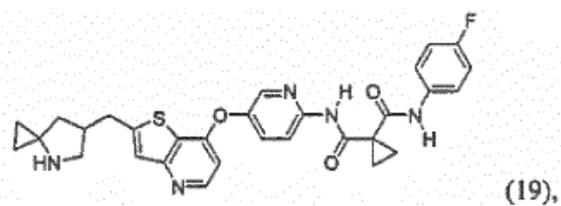
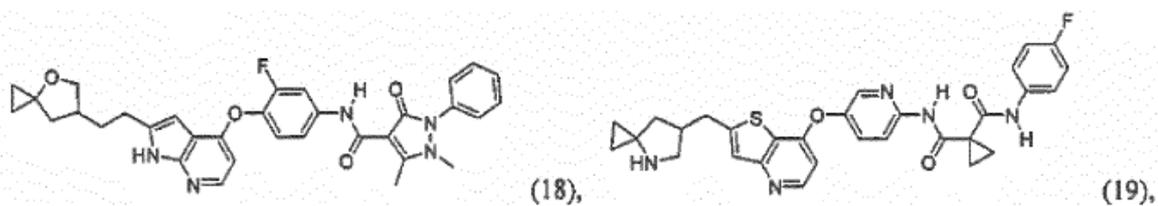
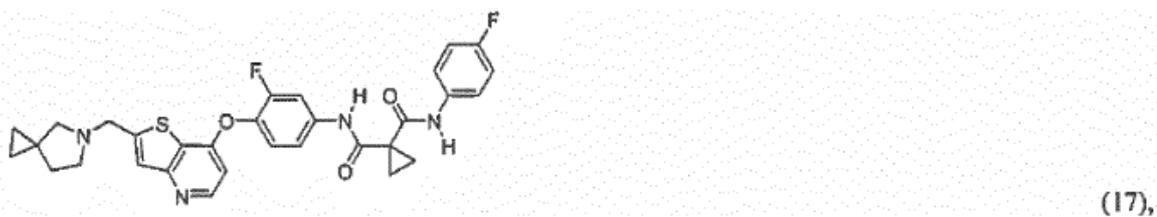
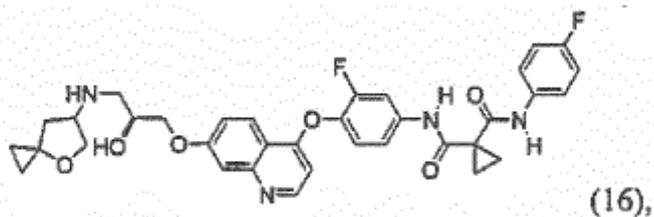
La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento anteriormente, y un portador, excipiente, diluyente, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos y, opcionalmente, un agente terapéutico seleccionado entre un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo, un agente para tratar la aterosclerosis, un agente para tratar la fibrosis pulmonar y combinaciones de los mismos; en la que el agente terapéutico adicional es opcionalmente adriamicina, rapamicina, temsirolimus, everolimus, ixabepilona, gemcitabina, ciclofosfamida,

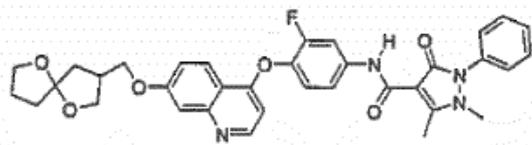
10

dexametasona, etopósido, fluorouracilo, mesilato de imatinib, dasatinib, nilotinib, erlotinib, lapatinib, iressa, sorafenib, sunitinib, un interferón, carboplatino, topotecán, taxol, vinblastina, vincristina, temozolomida, tositumomab, trabectedina, bevacizumab, trastuzumab, cetuximab, panitumumab o una combinación de los mismos. De acuerdo con un aspecto adicional, el compuesto desvelado en el presente documento anteriormente o la composición farmacéutica es para su uso en la prevención, el tratamiento o la reducción de la gravedad de un trastorno proliferativo. El trastorno proliferativo es preferentemente cáncer metastásico, cáncer de colon, adenocarcinoma gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer del SNC, glioblastoma o un trastorno mieloproliferativo, aterosclerosis o fibrosis pulmonar.

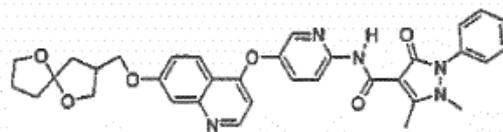
De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de inhibición o modulación de la actividad de las proteínas quinasa en una muestra biológica que comprende poner en contacto una muestra biológica con el compuesto desvelado en el presente documento anteriormente, o la composición farmacéutica desvelada en el presente documento anteriormente. Preferentemente, las proteínas quinasa son tirosina quinasa receptoras, y las tirosina quinasa receptoras son KDR, c-Met o IGF1R. También se proporciona de acuerdo con la presente invención un compuesto que tiene una de las siguientes estructuras:



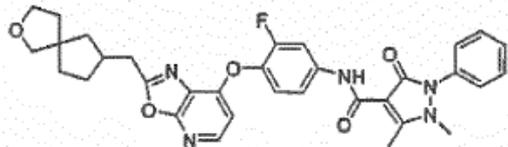




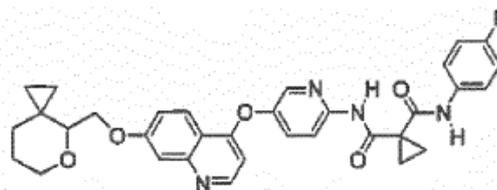
(31),



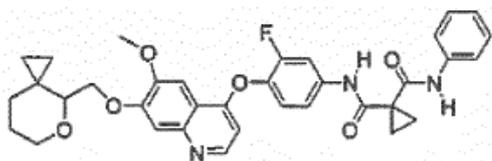
(32),



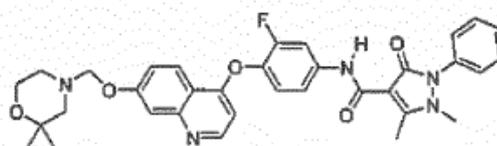
(33),



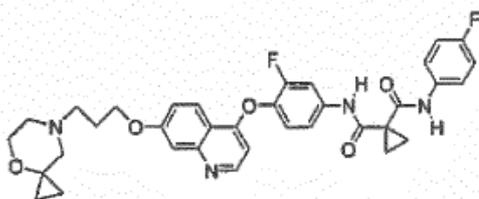
(34),



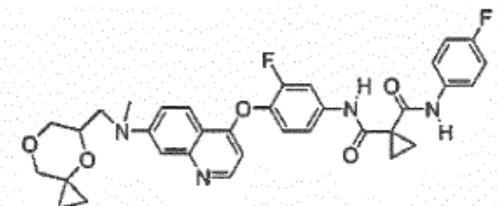
(35),



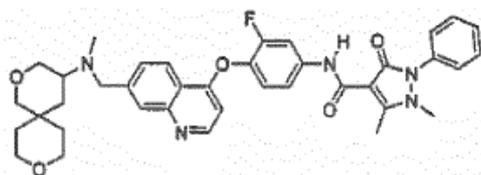
(36),



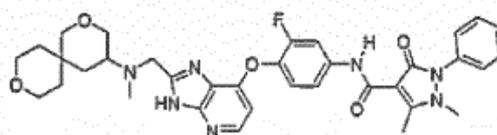
(37),



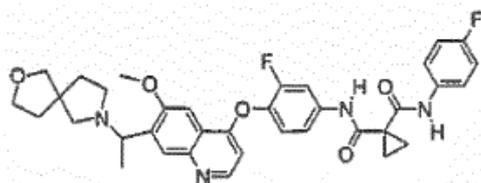
(38),



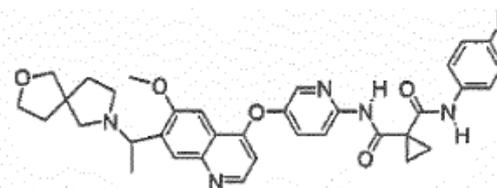
(39),



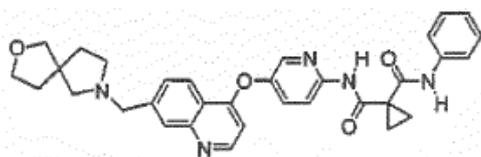
(40),



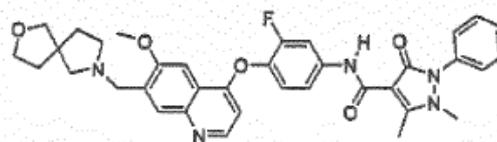
(41),



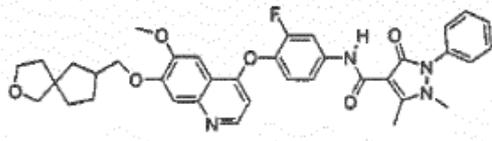
(42),



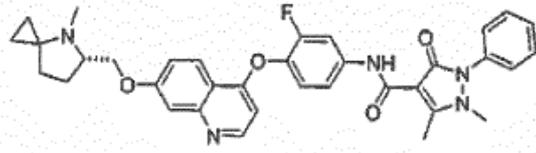
(43),



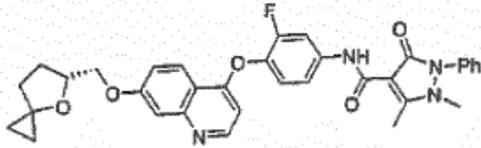
(44),



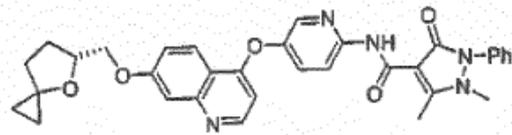
(45),



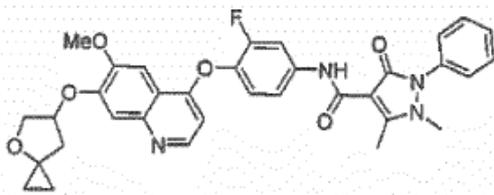
(46),



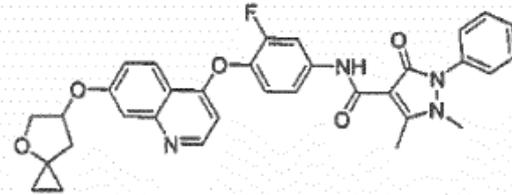
(47),



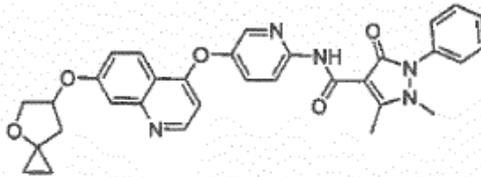
(48),



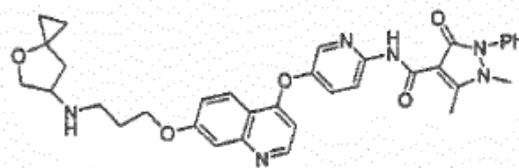
(51),



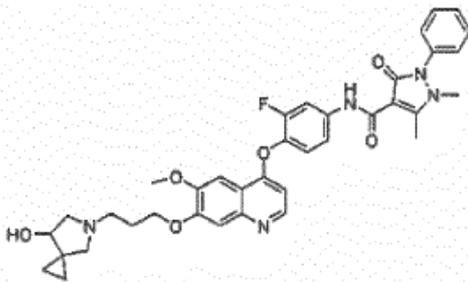
(52),



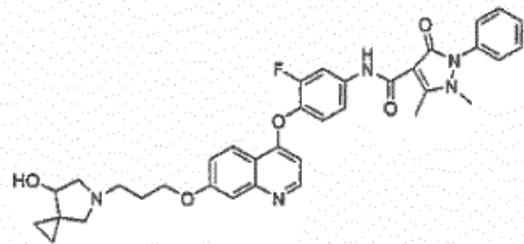
(53),



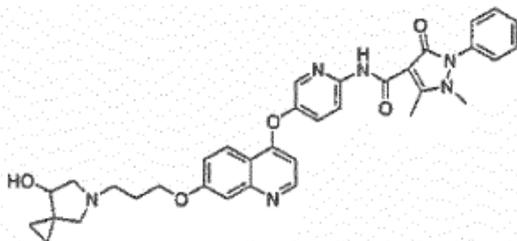
(57),



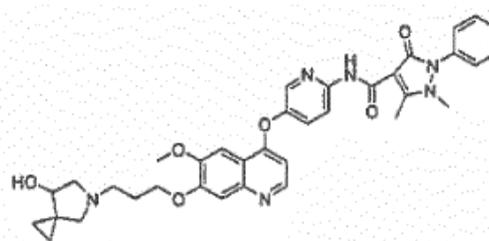
(58),



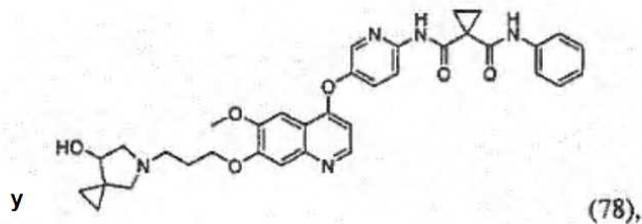
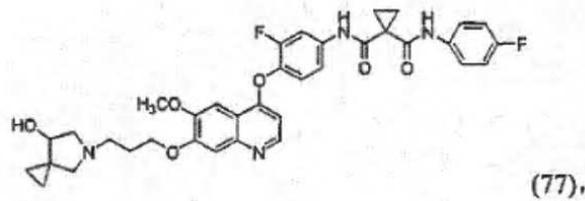
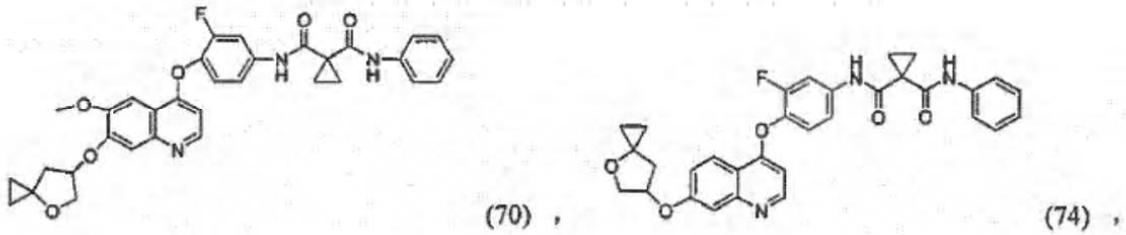
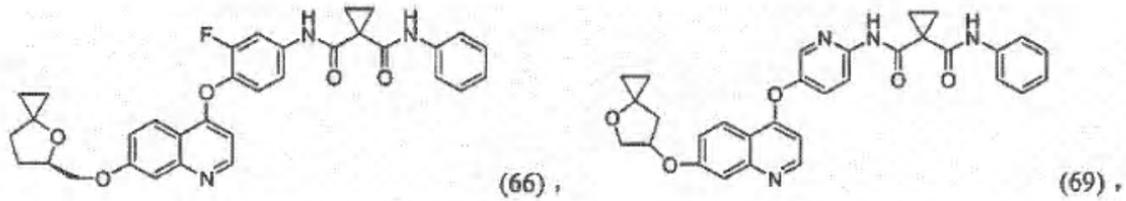
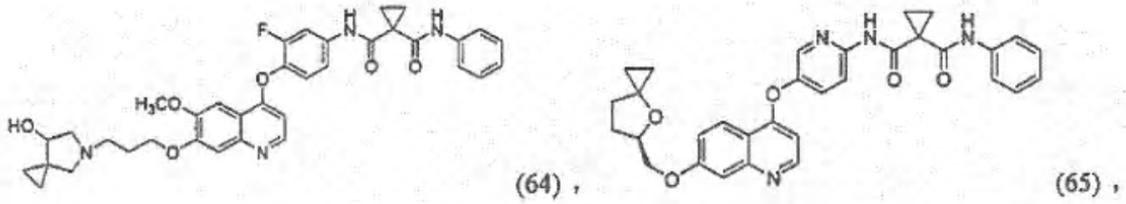
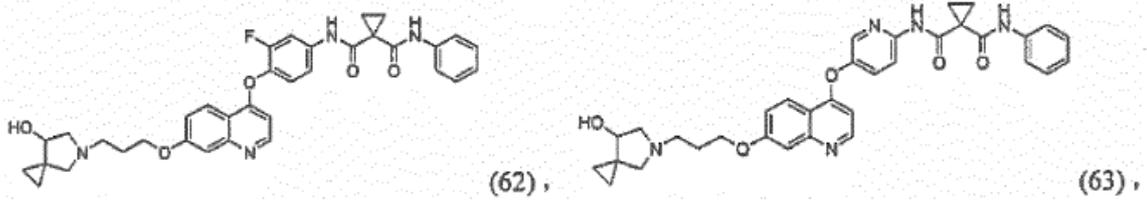
(59),



(60),



(61),



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

Lo anterior meramente resume ciertos aspectos desvelados en el presente documento, y no pretende ser limitante de su naturaleza. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen más detalladamente a continuación.

Descripción detallada de la invención

DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA GENERAL

5 A continuación, se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones desveladas en el presente documento, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. El experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que se podrían usar en la práctica desvelada en el presente documento. Lo descrito en el presente documento no se limita de ninguna manera a los métodos y materiales.

10 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se aplicarán las siguientes definiciones. Para los fines desvelados en el presente documento, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, y el Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. 1994. Además, los principios generales de la Química Orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry" de Michael B. Smith y Jerry March, John Wiley & Sons, Nueva York: 2007.

20 Como se describe en el presente documento, los compuestos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ha ilustrado en general anteriormente, o como se ilustra por las clases, subclases y especies particulares que se desvelan en el presente documento. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la expresión "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido" ya esté o no precedido por el término "opcionalmente", se refiere al reemplazo de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición.

30 El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o sin sustituir, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen de 1 a 20 átomos de carbono. Los grupos alifáticos pueden contener de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alifáticos pueden contener de 1 a 8 átomos de carbono. Como alternativa, los grupos alifáticos pueden contener de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alqueno o alquino lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir.

35 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Los ejemplos adicionales de grupos alifáticos incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo, y similares. Los términos "alquilo" y el prefijo "alqu-", como se usan en el presente documento, incluyen una cadena de átomos de carbono saturada de cadena tanto lineal como ramificada. El término "alqueno", como se usa en el presente documento, representa un grupo hidrocarburo divalente saturado obtenido a partir de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, y se ilustra por metileno, etileno, isopropileno, y similares.

55 El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp², en el que el radical alqueno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etilenilo o vinilo (-CH=CH₂), alililo (-CH₂CH=CH₂), y similares.

60 El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp, en el que el radical alquino puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo (-C≡CH), propinilo (propargilo, -CH₂C≡CH), y similares.

65

El término "cicloalifático" (o "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo") se refiere a un anillo monovalente o multivalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos pueden estar dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo pueden estar dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Los grupos cicloalifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino. Los ejemplos adicionales de grupos cicloalifáticos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

El término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" como se usan indistintamente en el presente documento se refiere a un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico, en el que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente y que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. Uno o más átomos del anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. El grupo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P o S, donde el S o P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂, PO o PO₂, con la condición de que cuando el anillo es un anillo de 3 miembros, solo haya un heteroátomo) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (por ejemplo, de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P o S, en el que el S o P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂, PO o PO₂).

El heterociclilo puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo. "Heterociclilo" también incluye radicales donde los radicales heterociclo están condensados con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofliranilo, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinimidazolinilo, imidazolidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil-quinolizino y *N*-piridil-ureas. Algunos ejemplos no limitantes de un anillo heterocíclico incluyen 1,1-dioxo-tiomorfolinilo y un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con fracciones oxo (=O) que son pirimidindionilo. Los grupos heterocíclicos en el presente documento están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "heterociclilalquilo" se refiere a radical alquilo sustituido con grupo heterocíclico. El término "heterociclilalcoxi" se refiere a un radical alcoxi sustituido con grupo heterocíclico, en el que el átomo de oxígeno sirve como el punto de unión al resto de la molécula. El término "heterociclilalquilamino" se refiere a un radical alquilamino sustituido con grupo heterocíclico, en el que el átomo de nitrógeno sirve como el punto de unión al resto de la molécula. El término "heterocicliloxi" se refiere a un radical oxígeno sustituido con grupo heterocíclico, en el que el átomo de oxígeno sirve como el punto de unión al resto de la molécula. Los términos "heterociclilamino" y "heterociclilalquilamino" se refieren a un radical nitrógeno sustituido con grupo heterocíclico y radical nitrógeno sustituido con grupo heterocíclico y alquilo, en el que átomo de nitrógeno sirve como el punto de unión al resto de la molécula.

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

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

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

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena de carbono principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi").

Los términos "haloalquilo", "haloalqueno" o "haloalcoxi" se refieren a alquilo, alqueno o alcoxi, según el caso, sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

El término "arilo" usado solo o como parte de una fracción mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas anulares carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de seis a catorce

miembros en el anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático, en los que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo, y que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. El término "arilo" se puede usar indistintamente con el término "anillo arilo". Algunos ejemplos no limitantes de anillos arilo incluyen fenilo, naftilo y antraceno.

5 El término "heteroarilo" usado solo o como parte de una fracción mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos, en los que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo y que
10 tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. El término "heteroarilo" se puede usar indistintamente con la expresión "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

Algunos ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo adecuados incluyen los siguientes monociclos: 2-furanilo, 3-furanilo, *N*-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, *N*-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, y los siguientes biciclos: bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) o isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

El término "sulfonilo", ya sea solo o unido a otros términos tales como alquilsulfonilo, se refiere a radicales divalentes -SO₂- respectivamente. El término "alquilsulfonilo" se refiere a un radical sulfonilo sustituido con un radical alquilo, formando un alquilsulfonilo (-SO₂CH₃).

Los términos "sulfamilo", "aminosulfonilo" y "sulfonamidilo" se refieren a un radical sulfonilo sustituido con un radical amina, formando una sulfonamida (-SO₂NH₂).

30 El término "carboxi" o "carboxilo", bien usado solo o con otros términos tales como "carboxialquilo", se refiere a -CO₂H. El término "carbonilo", bien usado solo o con otros términos tales como "aminocarbonilo" o "carboniloxi", se refiere a -(C=O)-.

El término "aralquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con arilo. Los radicales aralquilo pueden ser radicales "aralquilo inferior" que tienen radicales arilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono, o los radicales aralquilo pueden ser "fenilalquilenilo" unido a partes alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen bencilo, difenilmetilo y feniletilo. El arilo en dicho aralquilo puede estar sustituido además con halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi

40 El término "alquiltio" se refiere a radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio pueden ser radicales alquiltio inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de "alquiltio" incluyen metiltio (CH₃S-).

45 El término "haloalquiltio" se refiere a radicales que contienen un radical haloalquilo, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Los radicales haloalquiltio pueden ser radicales haloalquiltio inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de "haloalquiltio" incluyen trifluorometiltio.

50 El término "alquilamino" se refiere a "*N*-alquilamino" y "*N,N*-dialquilamino" donde los grupos amino están independientemente sustituidos con un radical alquilo o con dos radicales alquilo, respectivamente. En otras realizaciones, los radicales alquilamino son radicales "alquilamino inferior" que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Los radicales alquilamino pueden ser radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de radicales alquilamino adecuados incluyen mono o dialquilamino tal como *N*-metilamino, *N*-etilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, y similares.

El término "arilamino" se refiere a grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales arilo. Algunos ejemplos no limitantes de arilamino incluyen *N*-fenilamino. Los radicales arilamino pueden incluir los sustituidos en la parte del anillo arilo del radical.

60 El término "heteroarilamino" se refiere a grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales heteroarilo. Algunos ejemplos no limitantes de heteroarilamino incluyen *N*-tienilamino. Los radicales "heteroarilamino" pueden incluir los sustituidos en la parte del anillo heteroarilo del radical.

65 El término "aminoalquilo" se refiere a radicales alquilo lineal o ramificado que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, incluyendo uno cualquiera de los cuales los sustituidos con uno o más radicales amino. Los

radicales aminoalquilo pueden ser radicales "aminoalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo o aminohexilo.

5 El término "alquilaminoalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con radicales alquilamino. Los radicales alquilaminoalquilo pueden ser radicales "alquilaminoalquilo inferior" que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, o radicales alquilaminoalquilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de radicales alquilaminoalquilo adecuados incluyen mono o dialquilo sustituidos, tales como *N*-metilaminometilo, *N,N*-dimetil-aminoetilo, *N,N*-dietilaminometilo y similares.

10 El término "alquilaminoalcoxi" se refiere a radicales alcoxi sustituidos con radicales alquilamino. Algunos ejemplos no limitantes de radicales alquilaminoalcoxi adecuados incluyen mono o dialquilo sustituidos, tales como *N*-metilaminoetoxi, *N,N*-dimetilaminoetoxi, *N,N*-dietilaminoetoxi, y similares.

15 El término "alquilaminoalcoxialcoxi" se refiere a radicales alcoxi sustituidos con radicales alquilaminoalcoxi. Algunos ejemplos no limitantes de radicales alquilaminoalcoxialcoxi adecuados incluyen mono o dialquilo sustituidos, tales como *N*-metilaminometoxietoxi, *N*-metilaminoetoxietoxi, *N,N*-dimetilaminoetoxietoxi, *N,N*-dietilaminometoximatoxi, y similares.

20 El término "carboxialquilo" se refiere a radicales alquilo lineal o ramificado que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, pudiendo estar uno cualquiera de los cuales sustituido con uno o más radicales carboxi. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen carboximetilo, carboxipropilo, y similares.

25 El término "ariloxi" se refiere a radicales arilo opcionalmente sustituidos, como se ha definido anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen fenoxi.

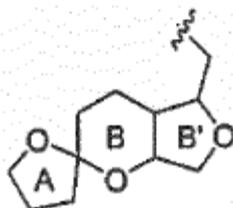
El término "heteroariloxi" se refiere a radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos, como se ha definido anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno.

30 El término "heteroarilalcoxi" se refiere a radicales heteroarilalquilo que contienen oxígeno unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales.

35 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con cicloalquilo. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen ciclohexilmetilo. El cicloalquilo de los radicales puede estar sustituido además con halo, alquilo, alcoxi o hidroxilo.

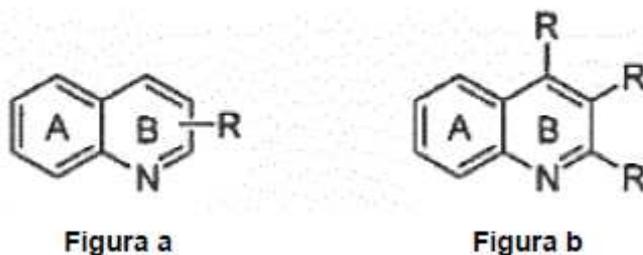
40 Las expresiones "bicíclico condensado", "cíclico condensado", "biciclilo condensado" y "ciclilo condensado" se refieren a un sistema anular enlazado saturado, que se refiere a un sistema anular bicíclico que no es aromático. Dicho sistema puede contener insaturación aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura principal (pero puede tener sustitución aromática en la misma). Cada anillo cíclico de un biciclilo condensado puede ser bien un carbocíclico o un heterocíclico. Algunos ejemplos no limitantes de sistema anular bicíclico condensado incluyen hexahidro-furo[3,2-b]furano, 2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-indeno, 7-azabicyclo[2,2,1]heptano y 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftaleno.

45 Las expresiones "espirociclilo", "espirocíclico", "espiro biciclilo" o "espiro bicíclico" se refieren a un anillo que se origina a partir de un determinado átomo de carbono anular de otro anillo. Por ejemplo, como se representa a continuación, un sistema anular enlazado saturado (anillo B y B') se denomina "bicíclico condensado", mientras que el anillo A y el anillo B comparten un átomo entre el sistema de dos anillos saturados, que se denomina "espirociclilo" o "espiro biciclilo". Cada anillo cíclico de un espirociclilo puede ser bien un carbocíclico o un heteroalíclico.

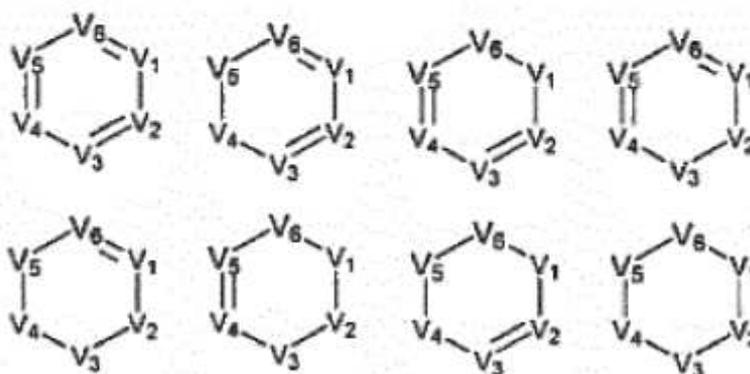
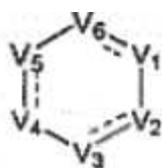


50 Como se describe en el presente documento, un enlace dibujado desde un sustituyente hasta el centro de un anillo en un sistema anular (como se muestra a continuación) representa la sustitución del sustituyente en cualquier posición sustituible de los anillos a los que está unido. Por ejemplo, la Figura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

55



5 Como se describe en el presente documento, una línea discontinua dibujada junto con un enlace en un sistema anular (como se muestra en la Figura c) representa bien un doble enlace o un enlace sencillo. Por ejemplo, la estructura de la Figura c representa cualquier estructura seleccionada de la Figura d.



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

15 El término "profármaco", como se usa en el presente documento, representa un compuesto que se transforma *in vivo* en un compuesto de Fórmula (I). Dicha transformación se puede realizar, por ejemplo, por hidrólisis en una transformación sanguínea o enzimática de la forma de profármaco a la forma precursoras en sangre o tejido. Los profármacos de los compuestos desvelados en el presente documento pueden ser, por ejemplo, ésteres. Los ésteres que se pueden utilizar como profármacos son fenilésteres, ésteres (C₁-C₂₄) alifáticos, aciloximetilésteres, carbonatos, carbamatos y ésteres de aminoácidos. Por ejemplo, un compuesto desvelado en el presente documento que contiene un grupo OH puede acilarse en esta posición en su forma de profármaco. Otras formas de profármaco incluyen fosfatos tales como, por ejemplo, los fosfatos resultantes de la fosfonación de un grupo OH en el compuesto precursor. En T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de la serie de simposios de A.C.S, Edward B. Roche, ed., "Bioreversible Carriers in Drug Design", American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, J. Rautio *et al.*, "Prodrugs: Design and Clinical Applications", *Nature Review Drug Discovery*, 2008, 7, 255-270, y S. J. Hecker *et al.*, "Prodrugs of Phosphates and Phosphonates", *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 2328-2345, se proporciona una extensa descripción de los profármacos.

30

Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el organismo de un compuesto especificado o una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar usando técnicas rutinarias conocidas en la materia, y sus actividades se pueden determinar usando ensayos tales como los descritos en el presente documento. Dichos productos pueden proceder, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado.

Las definiciones estereoquímicas y convencionales que se usan en el presente documento siguen, en general, a S. P. Parker, Ed., "McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms" (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos desvelados en el presente documento pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Existen muchos compuestos orgánicos en formas ópticamente activas, es decir, que tienen la capacidad de hacer rotar el plano de la luz polarizada plana. Al describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos *D* y *L*, o *R* y *S*, para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su/s centro/s quiral/es. Los prefijos *d* y *l* o (+) y (-) se emplean para designar el signo de la rotación de la luz polarizada plana por el compuesto, significando (-) o *l* que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con prefijo (+) o *d* es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos a excepción de que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se suele denominar mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o un proceso químico. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Algunos ejemplos no limitantes de tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tales como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de unión.

Una "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto desvelado en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, 1977. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables no tóxicas incluyen, pero sin limitación, sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros métodos usados en la técnica tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales obtenidas a partir de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos, de amonio y N⁺(alquil C₁₋₄)₄. También se desvela la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos desvelados en el presente documento. Los productos solubles o dispersables en agua o aceite pueden obtenerse mediante dicha cuaternización. Las sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio no tóxico, de amonio cuaternario y de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato C₁₋₈ o arilsulfonato.

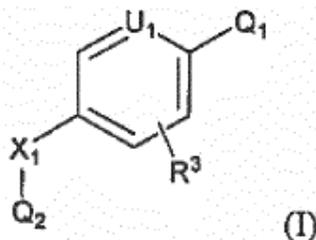
Un "solvato" se refiere a una asociación o un complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto desvelado en el presente documento. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

La expresión "grupo protector" o "PG" se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una determinada funcionalidad mientras que se hacen reaccionar otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De forma análoga, un "grupo protector hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores hidroxilo adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector carboxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad carboxilo. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores carboxilo comunes incluyen -CH₂CH₂SO₂Ph, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfonil)etilo, 2-(difenilfosfin)-etilo, nitroetilo, y similares. Para una descripción general de grupos

protectores y su uso, véase T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nueva York, 1991; y P. J. Kocienski, "Protecting Groups", Thieme, Stuttgart, 2005.

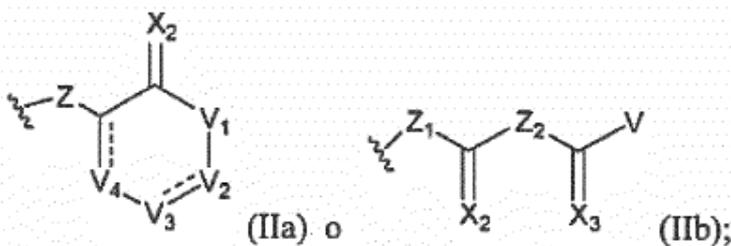
DESCRIPCIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCÓN

5 En el presente documento, se desvelan compuestos heterocíclicos, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por las proteínas quinasas, especialmente el receptor KDR, c-Met y/o el receptor de IGF. Más concretamente, en el
10 presente documento se proporcionan compuestos de Fórmula (I):

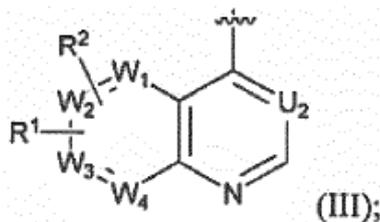


o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

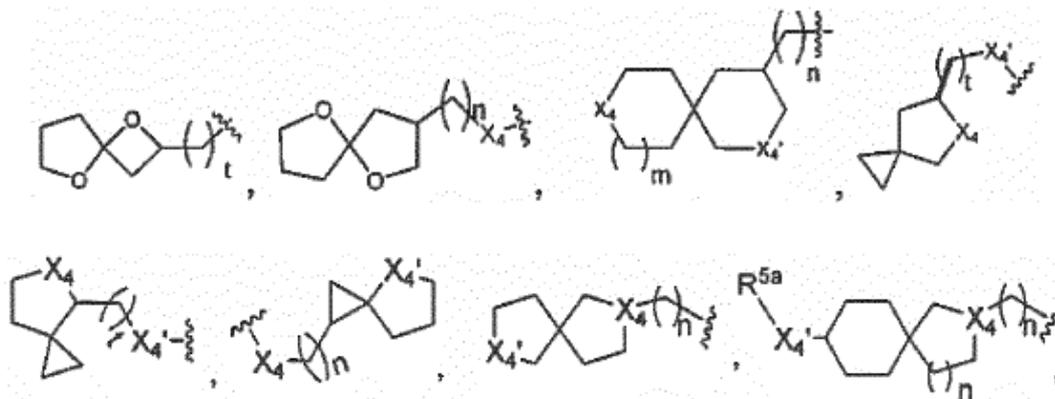
15 Q₁ es la Fórmula (IIa) o (IIb):

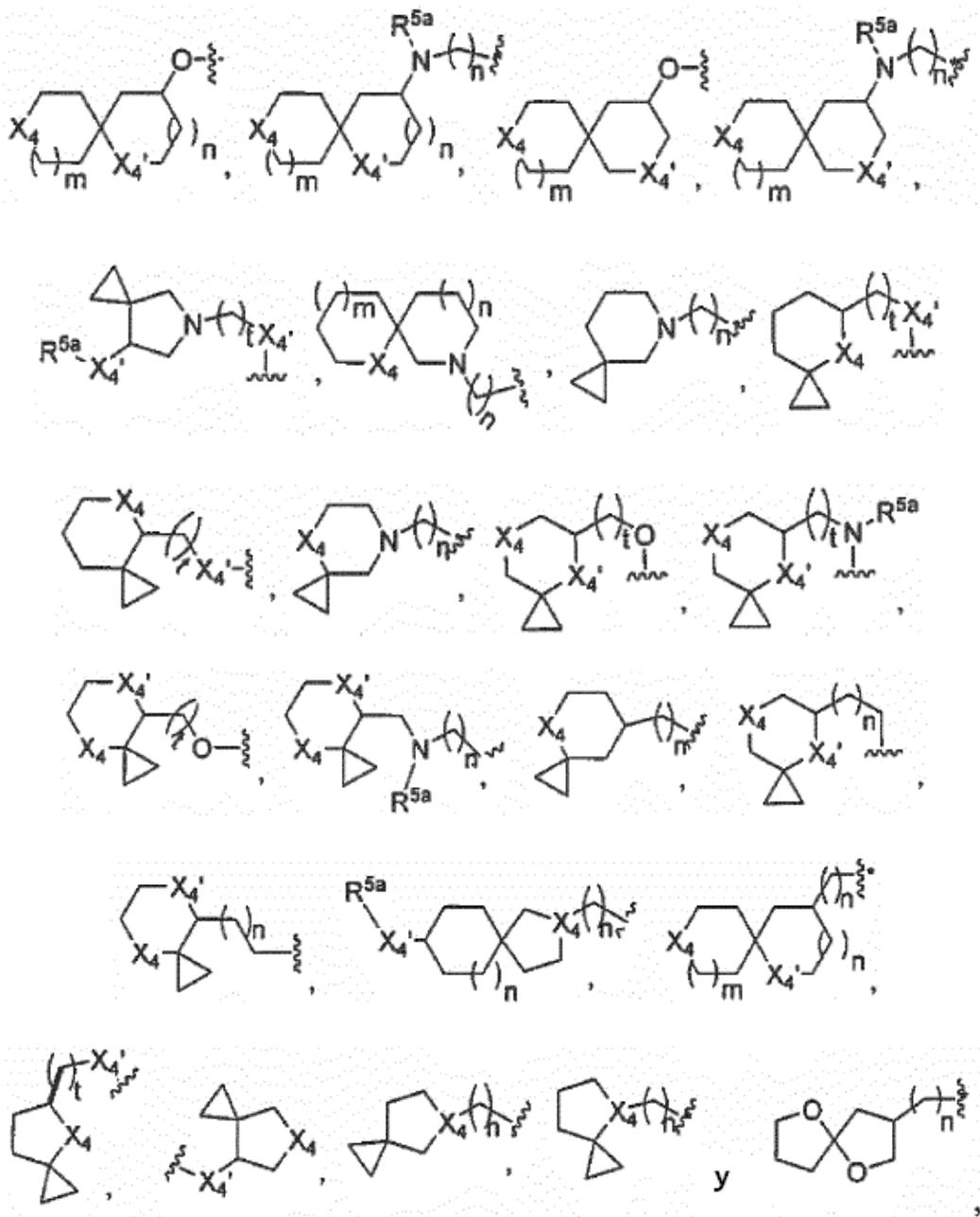


Q₂ es la Fórmula (III):



R¹ se selecciona entre:





en las que cada uno de X_4 y X_4' es independientemente $(CR^4R^{4a})_m$, NR^5 , O, S, S=O o SO_2 ; cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2; y t es 1, 2 o 3;

- 5 R^2 es H, halo, ciano(CN), $R^{5a}R^5N$ -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, hidroxialcoxi C_{1-6} , aminoalcoxi C_{1-6} , aminoalcoxi sustituido con hidroxilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquilamin C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , heterociclilo C_{4-10} -alcoxi C_{1-6} , biciclilo C_{5-12} condensado, biciclilo C_{5-12} condensado alifático C_{1-6} , heterobicyclicilo C_{5-12} condensado alifático C_{1-6} , bicicloxi C_{5-12} condensado, bicicilamin C_{5-12} condensado, bicicloxi C_{5-12} condensado-alcoxi C_{1-6} , bicicilamin C_{5-12} condensado-alcoxi C_{1-6} , bicicilil C_{5-12} condensado-C(=O)-, bicicilil C_{5-12} condensado-C(=O)O-, heterobicyclicilil C_{5-12} condensado-C(=O)-, heterobicyclicilil C_{5-12} condensado-C(=O)O-, bicicilamin C_{5-12} condensado-C(=O)-, heterobicyclicilamin C_{5-12} condensado-C(=O)-, bicicilil C_{5-12} condensado-C(=O)NR⁵-, heterobicyclicilil C_{5-12} condensado-C(=O)NR⁵-, espiro-bicicilil C_{5-12} , espiro-bicicloxi C_{5-12} , espiro-bicicililamin C_{5-12} , espiro-bicicloxi C_{5-12} -alcoxi C_{1-6} , espiro-bicicililamin C_{5-12} -alcoxi C_{1-6} , heterobicyclicililo C_{5-12} condensado, heterobicycloxi C_{5-12} condensado, heterobicyclicilamin C_{5-12} condensado, heterobicycloxi C_{5-12} condensado-alcoxi C_{1-6} , heterobicyclicilamin- C_{5-12} condensado-alcoxi C_{1-6} , espiro-biciclilo C_{5-12} , espiro-heterobicyclicililo C_{5-12} , espiro-biciclilo C_{5-12} alifático C_{1-6} , espiro-heterobicyclicililo C_{5-12} alifático C_{1-6} , espiro-heterobicycloxi C_{5-12} -alcoxi C_{1-6} , espiro-heterobicyclicilamin C_{5-12} -alcoxi C_{1-6} , espiro-bicicilil C_{5-12} -C(=O)-, espiro-bicicilil C_{5-12} -C(=O)O-, espiro-heterobicyclicilil C_{5-12} -C(=O)-, espiro-heterobicyclicilil C_{5-12} -C(=O)O-, espiro-bicicililamin C_{5-12} -C(=O)-, espiro-heterobicyclicilamin C_{5-12} -C(=O)-, espiro-bicicilil C_{5-12} -C(=O)NR⁵- o espiro-heterobicyclicilil C_{5-12} -C(=O)NR⁵-, arilo C_{6-10} ,

heteroarilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ alifático C₁₋₆ o heteroarilo C₁₋₁₀ alifático C₁₋₆;
 en la que R³ es independientemente H, F, Cl, Br, -CN, alifático C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;
 cada uno de U₁ y U₂ es independientemente CR⁴ o N;

V es NR⁵R^{5a}, OR⁵;

V₁ es O o NR⁵;

cada uno de V₂, V₃ y V₄ es independientemente CR⁴R^{4a}, NR⁵, CR⁴ o N, con la condición de que solo uno de V₂, V₃ y V₄ sea NR⁵ o N, o V₂ y V₃ o V₃ y V₄ se combinan para convertirse en CR⁴R^{4a}, NR⁵, O, CR⁴ o N, con la condición de que la estructura resultante sea estable;

cada uno de W₁, W₂, W₃ y W₄ es independientemente CR⁴R^{4a}, NR⁵, CR⁴ o N, o W₁ y W₂ o W₃ y W₄ se combinan para convertirse en CR⁴R^{4a}, NR⁵, O o S;

X₁ es (CR⁴R^{4a})_m, NR⁵, O, S, S=O o SO₂, donde m es 0, 1 o 2;

cada uno de X₂ y X₃ es independientemente O, S o NR⁵;

Z es -NR⁵C(=O)-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR⁵C(=S)-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR^{5a}-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_pC(=O)-, -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_pC(=S)-, -NR⁵S(=O)_r-(CR⁴R^{4a})_p-, -C(=O)NR⁵(CR⁴R^{4a})_p- o -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_pS(=O)_r-, donde p es 0, 1, 2 o 3 y r es 1 o 2;

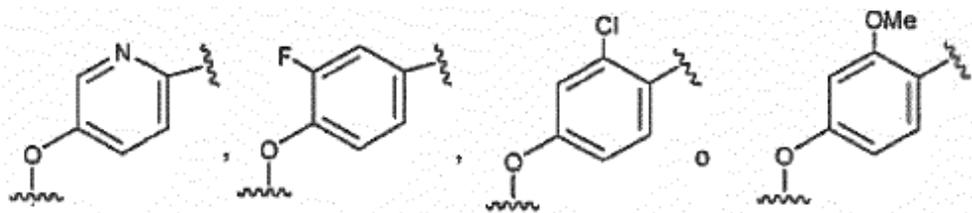
cada uno de Z₁ y Z₂ es independientemente NR⁵ o CR⁴R^{4a};

cada uno de R⁴ y R^{4a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, -CN, hidroxilo, -NR^{5a}R⁵, con la condición de que cuando R⁴ y R^{4a} estén unidos al mismo átomo de carbono, R⁴ y R^{4a}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, formen opcionalmente un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros;

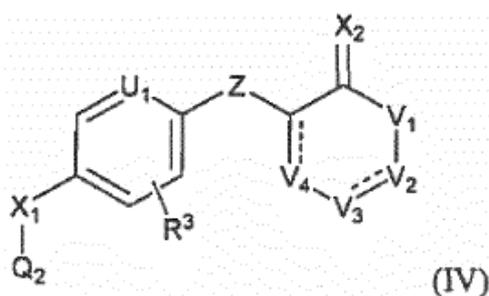
cada uno de R⁵ y R^{5a} es independientemente H, R⁶R^{6a}NC(=O)-, R⁶OC(=O)-, R⁶C(=O)-, R⁶R^{6a}NS(=O)-, R⁶OS(=O)-, R⁶S(=O)-, R⁶R^{6a}NSO₂-, R⁶OSO₂-, R⁶SO₂-, con la condición de que cuando R⁵ y R^{5a} estén unidos al mismo átomo de nitrógeno, R⁵ y R^{5a}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen opcionalmente un anillo de 3 a 8 miembros, incluyendo anillos espiro y bicíclicos condensados;

cada uno de R⁶ y R^{6a} es H.

En ciertas realizaciones, Z de fórmula (IIa) es -NHC(=O)-, Z₁ de fórmula (IIb) es NH; y la subestructura definida por X₁, U₁ y R³ de fórmula I es:

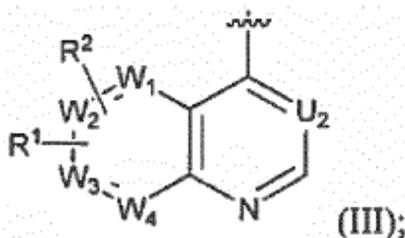


En algunas realizaciones, los compuestos tienen la Fórmula (IV):



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

Q₂ tiene la fórmula (III):



en las que cada uno de X_4 y X_4' es independientemente $(CR^4R^{4a})_m$, NR^5 , O, S, S=O o SO_2 ; cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2; y t es 1, 2 o 3;

5 R^2 es H, halo, ciano(CN), $R^{5a}R^{5N}$ -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , aminoalcoxi C_{1-6} , aminoalcoxi sustituido con hidroxilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquilamin C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , heterocicliloxi C_{4-10} -alcoxi C_{1-6} , biciclilo C_{5-12} condensado, biciclilo C_{5-12} condensado alifático C_{1-6} , heterobiciclilo C_{5-12} condensado alifático C_{1-6} , bicicloxi C_{5-12} condensado, biciclilamin C_{5-12} condensado, bicicloxi C_{5-12} condensado-alcoxi C_{1-6} , biciclilamin C_{5-12} condensado-alcoxi C_{1-6} , biciclil C_{5-12} condensado-C(=O)-, biciclil C_{5-12} condensado-C(=O)O-, heterobiciclil C_{5-12} condensado-C(=O)-, heterobiciclil C_{5-12} condensado-C(=O)O-, biciclilamin C_{5-12} condensado-C(=O)-, heterobiciclilamin C_{5-12} condensado-C(=O)-, biciclil C_{5-12} condensado-C(=O)NR⁵-, heterobiciclil C_{5-12} condensado-C(=O)NR⁵-, espiro-biciclil C_{5-12} , espiro-bicicloxi C_{5-12} , espiro-biciclilamin C_{5-12} , espiro-bicicloxi C_{5-12} -alcoxi C_{1-6} , espiro-biciclilamin C_{5-12} -alcoxi C_{1-6} , heterobiciclilo C_{5-12} condensado, heterobicicloxi C_{5-12} condensado, heterobiciclilamin C_{5-12} condensado, heterobicicloxi C_{5-12} condensado-alcoxi C_{1-6} , heterobiciclilamin- C_{5-12} condensado-alcoxi C_{1-6} , espiro-biciclilo C_{5-12} , espiro-heterobiciclilo C_{5-12} , espiro-biciclilo alifático C_{1-6} , espiro-heterobicicloxi C_{5-12} -alcoxi C_{1-6} , espiro-heterobiciclilamin C_{5-12} -alcoxi C_{1-6} , espiro-biciclil C_{5-12} -C(=O)-, espiro-biciclil C_{5-12} -C(=O)O-, espiro-heterobiciclil C_{5-12} -C(=O)-, espiro-heterobiciclil C_{5-12} -C(=O)O-, espiro-biciclilamin C_{5-12} -C(=O)-, espiro-heterobiciclilamin C_{5-12} -C(=O)-, espiro-biciclil C_{5-12} -C(=O)NR⁵- o espiro-heterobiciclil C_{5-12} -C(=O)NR⁵-, arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-10} , arilo C_{6-10} alifático C_{1-6} o heteroarilo C_{1-10} alifático C_{1-6} ;

20 en la que R^3 es independientemente H, F, Cl, Br, -CN, alifático C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} ;

cada uno de U_1 y U_2 es independientemente CR^4 o N;

25 V es NR^5R^{5a} , OR^5 ;

V_1 es O o NR^5 ;

30 cada uno de V_2 , V_3 y V_4 es independientemente CR^4R^{4a} , NR^5 , CR^4 o N, con la condición de que solo uno de V_2 , V_3 y V_4 es NR^5 o N, o V_2 y V_3 o V_3 y V_4 se combinan para convertirse en CR^4R^{4a} , NR^7 , O, CR^4 o N, con la condición de que la estructura resultante sea estable;

35 cada uno de W_1 , W_2 , W_3 y W_4 es independientemente CR^4R^{4a} , NR^5 , CR^4 o N, o W_1 y W_2 o W_3 y W_4 se combinan para convertirse en CR^4R^{4a} , NR^5 , O o S;

X_1 es $(CR^4R^{4a})_m$, NR^5 , O, S, S=O o SO_2 , donde m es 0, 1 o 2;

X_2 es independientemente O, S o NR^5 ;

40 Z es $-NR^5C(=O)-(CR^4R^{4a})_p-$, $-NR^5C(=S)-(CR^4R^{4a})_p-$, $-NR^{5a}-(CR^4R^{4a})_p-$, $-NR^5-(CR^4R^{4a})_pC(=O)-$, $NR^5-(CR^4R^{4a})_pC(=S)-$, $-NR^5S(=O)_r-$, $-NR^5S(=O)_r(CR^4R^{4a})_p-$, $-C(=O)NR^5(CR^4R^{4a})_p-$ o $-NR^5(CR^4R^{4a})_pS(=O)_r-$, donde p es 0, 1, 2 o 3 y r es 1 o 2;

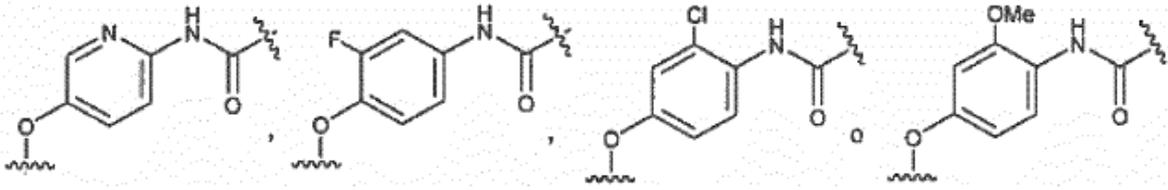
45 cada uno de R^4 y R^{4a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, -CN, hidroxilo, $-NR^{5a}R^5$, con la condición de que cuando R^4 y R^{4a} estén unidos al mismo átomo de carbono, R^4 y R^{4a} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

50 cada uno de R^5 y R^{5a} es independientemente H, $R^6R^{6a}NC(=O)-$, $R^6OC(=O)-$, $R^6C(=O)-$, $R^6R^{6a}NS(=O)-$, $R^6OS(=O)-$, $R^6S(=O)-$, $R^6R^{6a}NSO_2-$, R^6OSO_2- , R^6SO_2- , con la condición de que cuando R^5 y R^{5a} estén unidos al mismo átomo de nitrógeno, R^5 y R^{5a} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un anillo de 3 a 8 miembros, incluyendo anillos espiro y bicíclicos condensados;

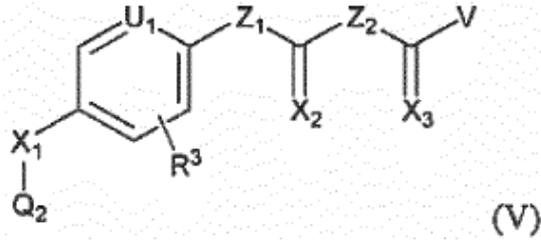
cada uno de R^6 y R^{6a} es independientemente H;

55 en las que cada uno de $R^{5a}R^{5N}$ -, $-C(=O)NR^5R^{5a}$ -, $-OC(=O)NR^5R^{5a}$ -, $-OC(=O)OR^5$ -, $-NR^5C(=O)NR^5R^{5a}$ -, $-NR^5C(=O)OR^{5a}$ -, $-NR^5C(=O)-R^{5a}$ -, $R^5R^{5a}N-O_2S-$, R^5O_2S- , $R^5O_2SR^{5a}N-$, OR^7 , NR^5 , CR^4R^{4a} , CR^4 , $(CR^4R^{4a})_m$ -, $-NR^5C(O)-(CR^4R^{4a})_p-$, $NR^5C(=S)-(CR^4R^{4a})_p-$, $-NR^{5a}-(CR^4R^{4a})_p-$, $NR^5CR^4R^{4a})_pC(=O)-$, $-NR^5-(CR^4R^{4a})_pC(=S)-$, $-NR^5S(O)_r-$, $-NR^5S(=O)(CR^4R^{4a})_p-$, $-C(=O)NR^5-(CR^4R^{4a})_p-$, $NR^5-(CR^4R^{4a})_pS(=O)_r-$, $R^{5a}R^{5N}$ -alquilo, $R^5(S=O)$ -alquilo, $R^5R^{5a}N-(C=O)$ -alquilo, $R^{5a}R^{5N}$ -alcoxi, $R^5(S=O)$ -alcoxi, $R^5R^{5a}N-(C=O)$ -alcoxi, $R^6R^{6a}NC(=O)-$, $R^6OC(=O)-$, $R^6C(=O)-$, $R^6R^{6a}NS(=O)-$, $R^6OS(=O)-$, $R^6S(=O)-$, $R^6R^{6a}NSO_2-$, R^6OSO_2- , R^6SO_2- , ciclopropilalcoxi sustituido con hidroxilo, ciclopropilalcoxi sustituido con $R^5S(=O)_2O$.

60 Preferentemente, Z es $-NHC(=O)-$; o la estructura definida por X_1 , Z, U_1 y R^3 es:

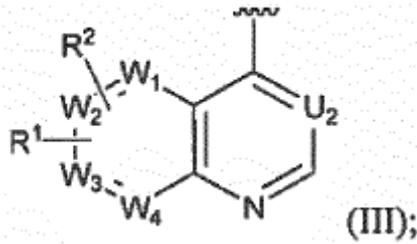


En algunas realizaciones, los compuestos tienen la Fórmula V:

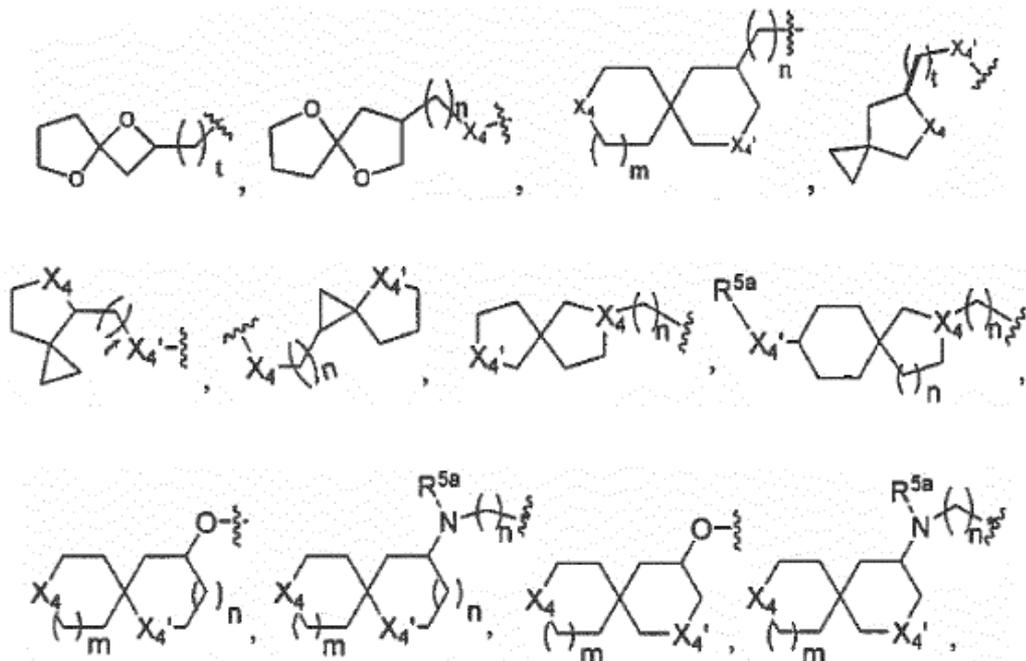


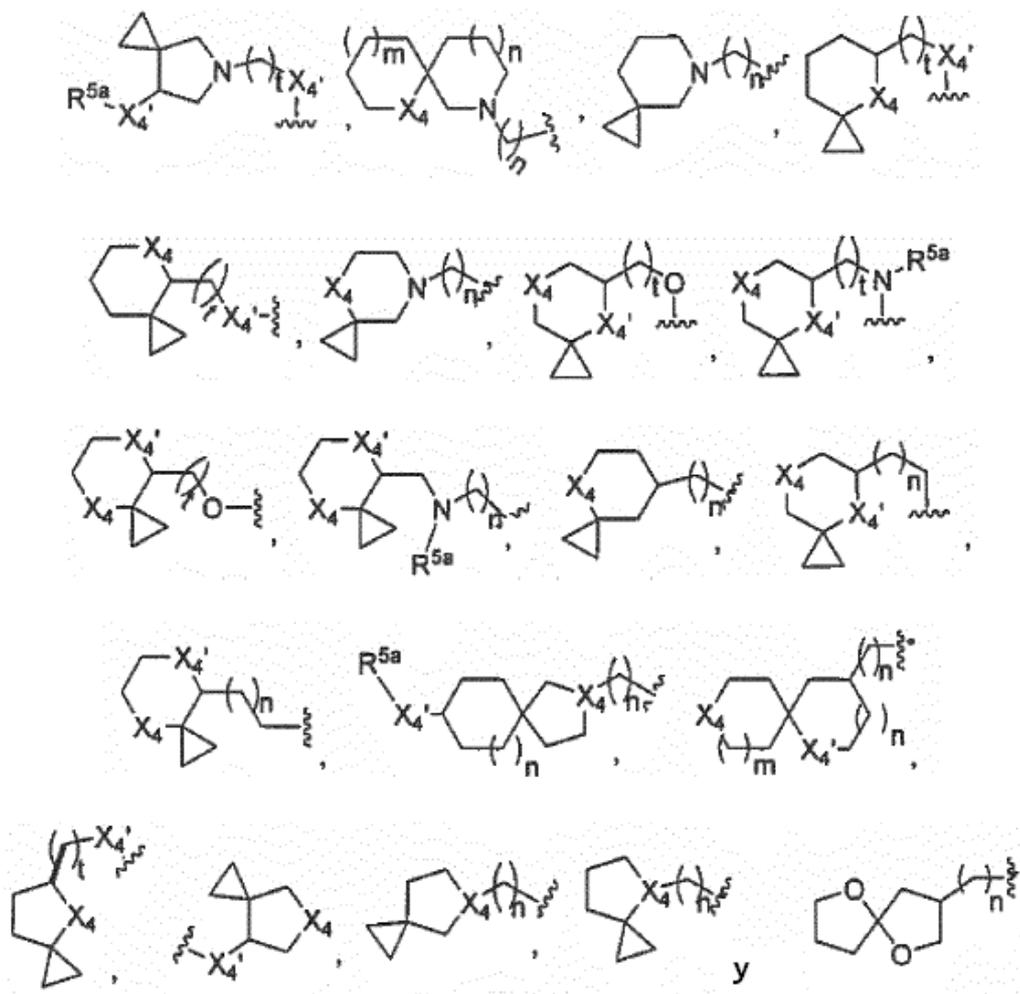
5 o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Q₂ tiene la Fórmula (III):



R¹ se selecciona entre:





en las que cada uno de X_4 y X_4' es independientemente $(CR^4R^{4a})_m$, NR^5 , O, S, S=O o SO_2 ; cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2; y t es 1, 2 o 3;

- 5 R^2 es H, halo, ciano(CN), $R^{5a}R^5N$ -alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi sustituido con hidroxilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilamin C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, heterociclioxi C₄₋₁₀-alcoxi C₁₋₆, biciclilo C₅₋₁₂ condensado, biciclilo C₅₋₁₂ condensado alifático C₁₋₆, heterobiciclilo C₅₋₁₂ condensado alifático C₁₋₆, bicicloxi C₅₋₁₂ condensado, bicicililamino C₅₋₁₂ condensado, bicicloxo C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, bicicililamin C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)O, heterobicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, heterobicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)O-, bicicililamin C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, heterobicicililamin C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)NR⁵-, heterobicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)NR⁵-, espiro-bicicilil C₅₋₁₂, espiro-bicicloxi C₅₋₁₂, espiro-bicicililamin C₅₋₁₂, espiro-bicicloxo C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, espiro-bicicililamin C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, heterobicicililo C₅₋₁₂ condensado, heterobicicloxi C₅₋₁₂ condensado, heterobicicililamin C₅₋₁₂ condensado, heterobicicloxo C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, heterobicicililamin-C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, espiro-bicicililo C₅₋₁₂, espiro-heterobicicililo C₅₋₁₂, espiro-bicicililo C₅₋₁₂ alifático C₁₋₆, espiro-heterobicicililo C₅₋₁₂ alifático C₁₋₆, espiro-heterobicicloxo C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, espiro-heterobicicililamin C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, espiro-bicicilil C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-bicicilil C₅₋₁₂-C(=O)O-, espiro-heterobicicilil C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-heterobicicilil C₅₋₁₂-C(=O)O-, espiro-bicicililamin C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-heterobicicililamin C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-bicicilil C₅₋₁₂-C(=O)NR⁵- o espiro-heterobicicilil C₅₋₁₂-C(=O)NR⁵-, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ alifático C₁₋₆ o heteroarilo C₁₋₁₀ alifático C₁₋₆;

en las que R^3 es independientemente H, F, Cl, Br, -CN, alifático C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;

cada uno de U_1 y U_2 es independientemente CR^4 o N;

- 25 V es NR^5R^{5a} , OR^5 ;

cada uno de W_1 , W_2 , W_3 y W_4 es independientemente CR^4R^{4a} , NR^5 , CR^4 o N, o W_1 y W_2 o W_3 y W_4 se combinan para convertirse en CR^4R^{4a} , NR^5 , O o S;

X₁ es (CR⁴R^{4a})_m, NR⁵, O, S, S=O o SO₂, donde m es 0, 1 o 2;

cada uno de X₂ y X₃ es independientemente O, S o NR⁵;

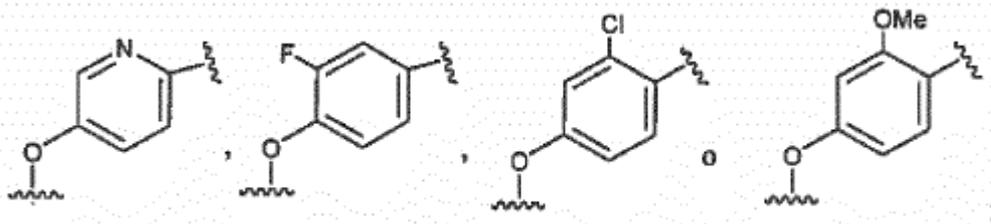
5 cada uno de Z₁ y Z₂ es independientemente NR⁵ o CR⁴R^{4a};

cada uno de R⁴ y R^{4a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, -CN, hidroxilo, -NR^{5a}R⁵, con la condición de que cuando R⁴ y R^{4a} estén unidos al mismo átomo de carbono, R⁴ y R^{4a}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

10 cada uno de R⁵ y R^{5a} es independientemente H, R⁶R^{6a}NC(=O)-, R⁶OC(=O)-, R⁶C(=O)-, R⁶R^{6a}S(=O)-, R⁶OS(O)-, R⁶S(=O)-, R⁶R^{6a}NSO₂-, R⁶OSO₂-, R⁶SO₂-, con la condición de que cuando R⁵ y R^{5a} estén unidos al mismo átomo de nitrógeno, R⁵ y R^{5a}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un anillo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, incluyendo anillos espiro y bicíclicos condensados;

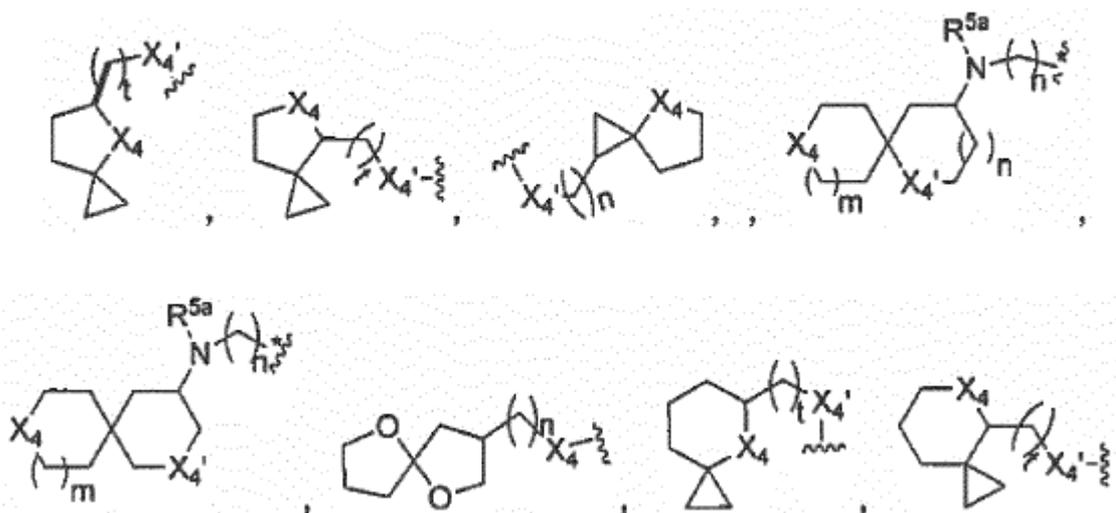
15 cada uno de R⁶ y R^{6a} es independientemente H;

20 en las que cada uno de R^{5a}R⁵N-, -C(=O)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)OR⁵, -NR⁵C(=O)NR⁵R^{5a}, NR⁵C(=O)OR^{5a}, NR⁵C(=O)-R^{5a}, R⁵R^{5a}O₂S-, R⁵O₂S-, R⁵O₂SR^{5a}N-, OR⁵, NR⁵, CR⁴R^{4a}, CR⁴, (CR⁴R^{4a})_m, NR⁵C(O)-(CR⁴R^{4a})_p-, NR⁵C(=S)-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR^{5a}-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_pC(=O)-, -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_pC(=S)-, -NR⁵S(O)-, -NR⁵S(=O)(CR⁴R^{4a})_p-, -C(=O)NR⁵-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_p-S(=O)-, R^{5a}R⁵N-alquilo, R⁵(S=O)-alquilo, R⁵R^{5a}N-(C=O)-alquilo, R^{5a}R⁵N-alcoxi, R⁵(S=O)-alcoxi, R⁵R^{5a}N-(C=O)-alcoxi, R⁶R^{6a}NC(=O)-, R⁶OC(=O)-, R⁶C(=O)-, R⁶R^{6a}NS(=O)-, R⁶OS(=O)-, R⁶S(=O)-, R⁶R^{6a}NSO₂-, R⁶OSO₂-, R⁶SO₂-, ciclopropilalcoxi sustituido con hidroxilo, ciclopropilalcoxi sustituido con R⁵S(=O)₂O. Preferentemente, de acuerdo con algunas realizaciones, la subestructura definida por X₁, U₁ y R³ es:

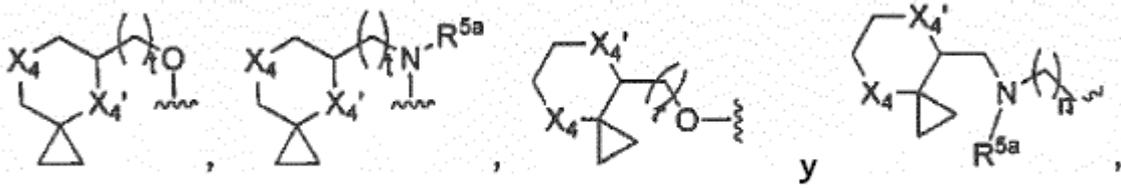


y/o

en la que R¹ es una de las siguientes estructuras:

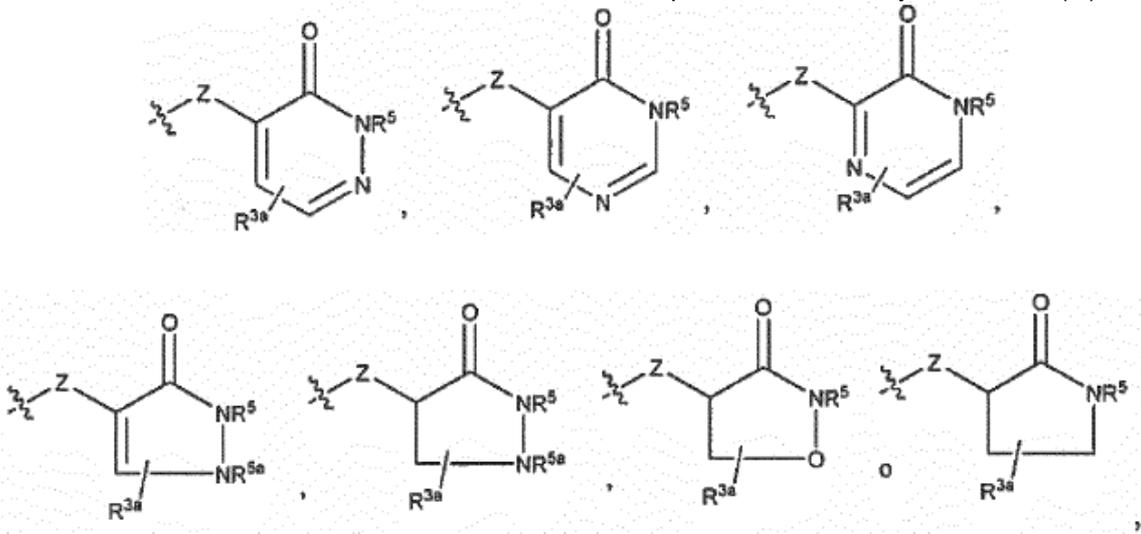


30



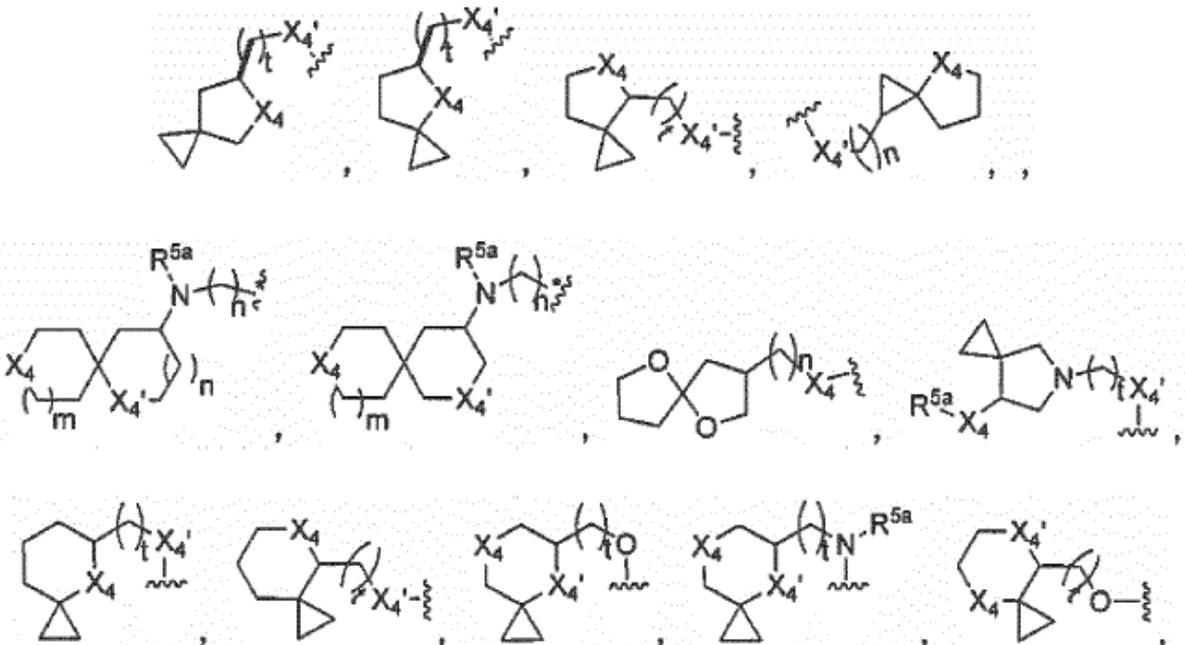
en las que cada uno de X_4 y $X_{4'}$ es independientemente $(CR^4R^{4a})_m$, NR^5 , O, S, S=O o SO_2 ; cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2; y t es 1, 2 o 3.

5 En otra realización, Q_1 de la Fórmula I o la subestructura definida por X_2 , V_1 , V_2 , V_3 , V_4 y Z de fórmula (IV) es:

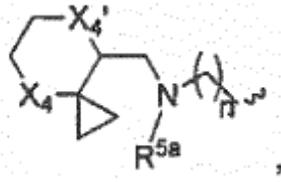


en las que R^{3a} es H, F, Cl, Br, I, -CN, hidroxilo, $R^{5a}R^5N-$, $R^{5a}R^5N$ -alifático.

En otra realización, R^1 es una de las siguientes estructuras:

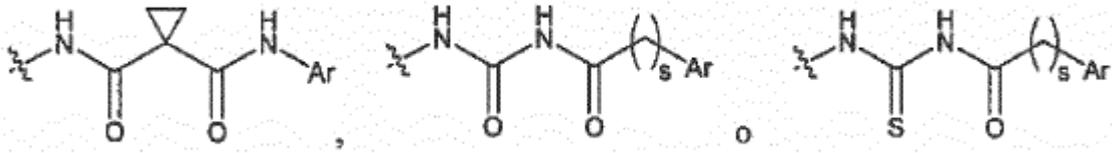


10 y



en las que cada uno de X₄ y X₄' es independientemente (CR⁴R^{4a})_m, NR⁵, O, S, S=O o SO₂; cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2; y t es 1, 2 o 3.

5 En otra realización, Q₁ de la Fórmula (I) o la subestructura definida por Z₁, Z₂, X₂, X₃ y V de fórmula (V) es:

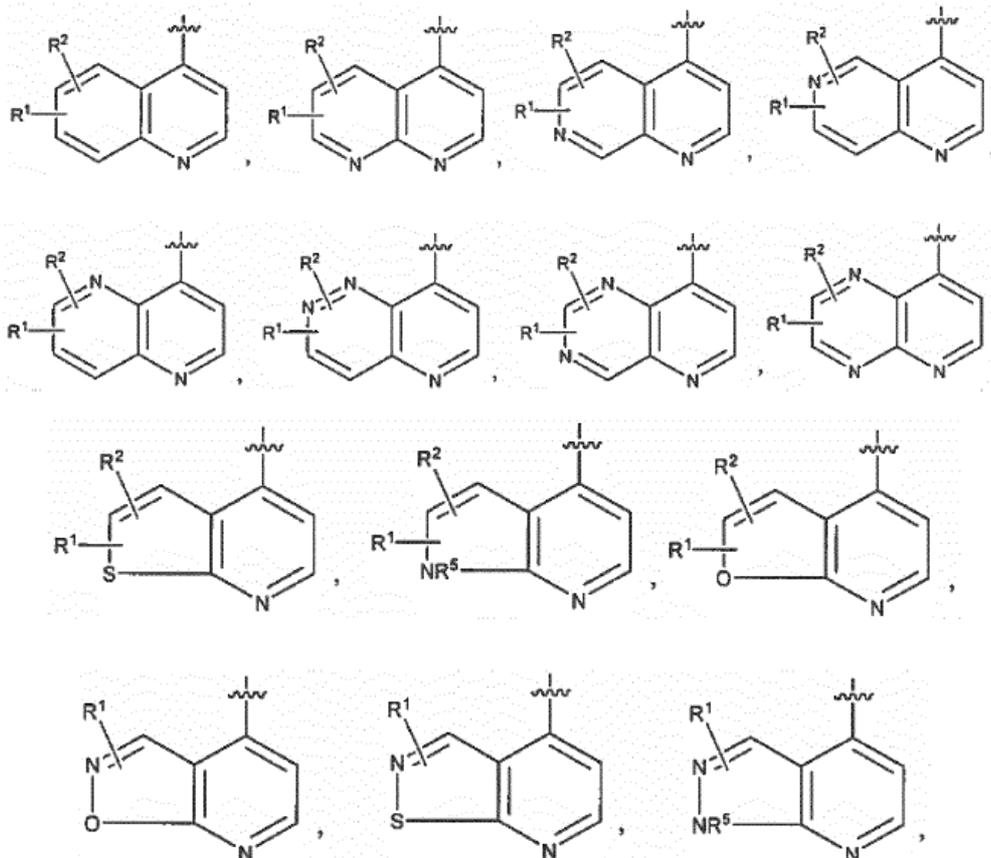


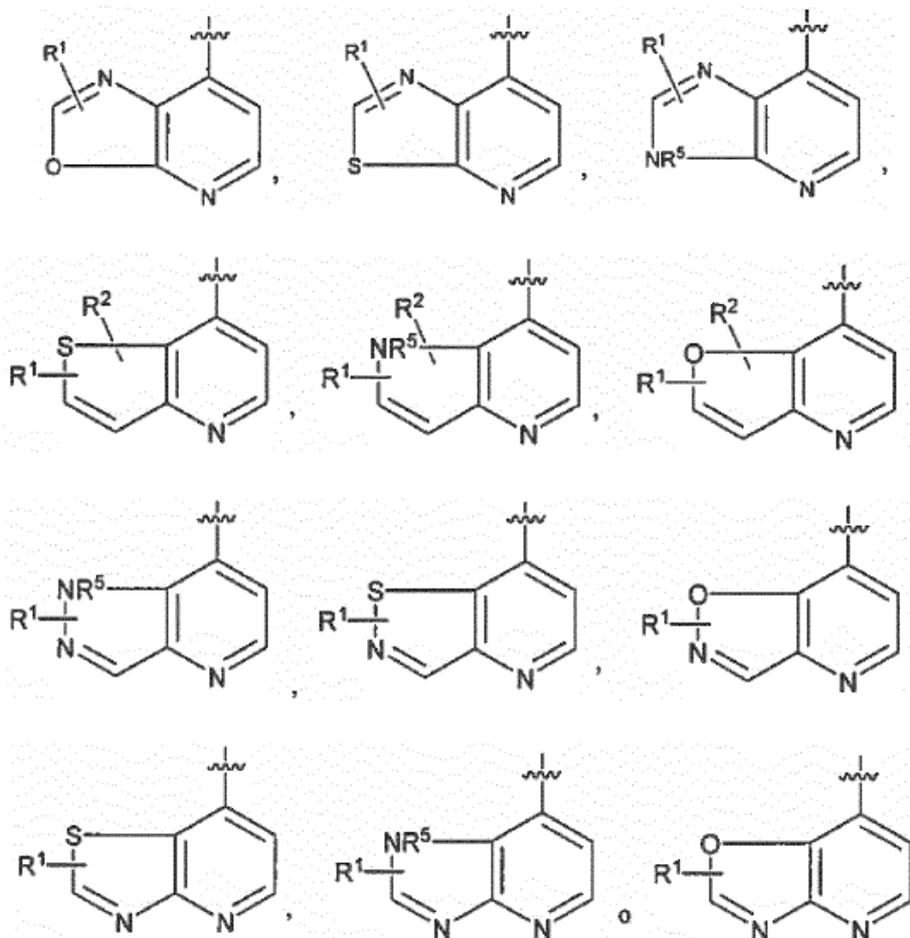
en las que Ar es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; y s es 0 o 1.

10

En otra realización,

Q₂ es:





o

en las que X₁ es O o NR⁵.

5

En el presente documento, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento anteriormente, y un portador, excipiente, diluyente, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos y, opcionalmente, un agente terapéutico seleccionado entre un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo, un agente para tratar la aterosclerosis, un agente para tratar la fibrosis pulmonar y combinaciones de los mismos; en la que el agente terapéutico adicional es opcionalmente adriamicina, rapamicina, temsirolimus, everolimus, ixabepilona, gemcitabina, ciclofosfamida, dexametasona, etopósido, fluorouracilo, mesilato de imatinib, dasatinib, nilotinib, erlotinib, lapatinib, iressa, sorafenib, sunitinib, un interferón, carboplatino, topotecán, taxol, vinblastina, vincristina, temozolomida, tositumomab, trabectedina, bevacizumab, trastuzumab, cetuximab, panitumumab o una combinación de los mismos.

15

También se proporciona en el presente documento el compuesto desvelado en el presente documento anteriormente o la composición farmacéutica desvelada en el presente documento para su uso en la prevención, el tratamiento o la reducción de la gravedad de un trastorno proliferativo.

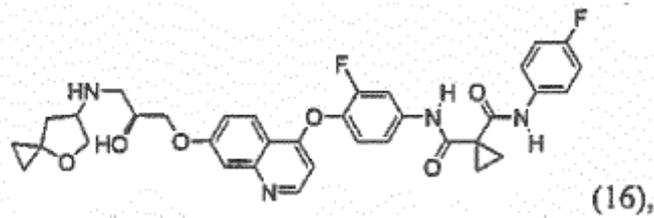
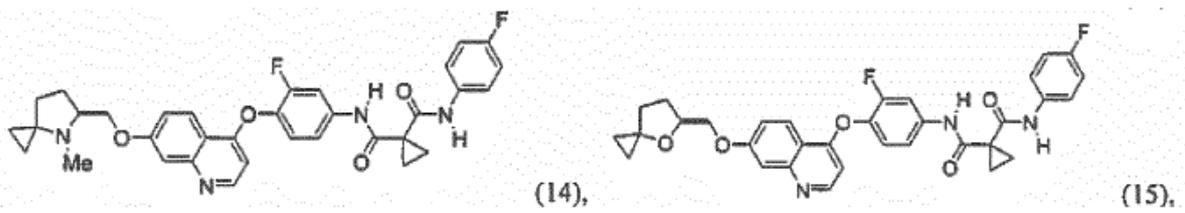
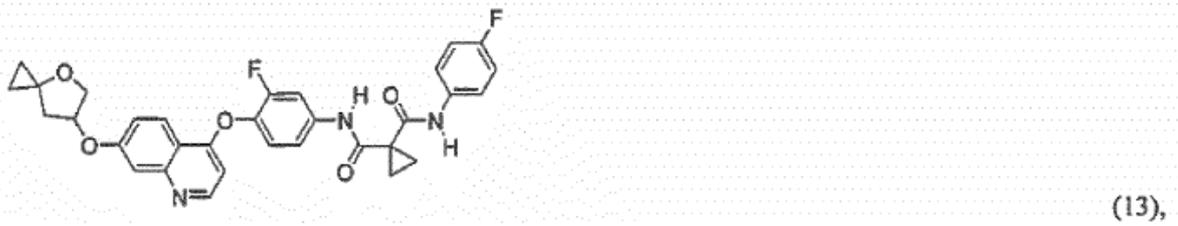
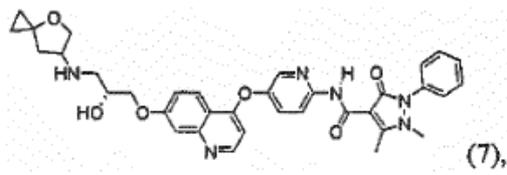
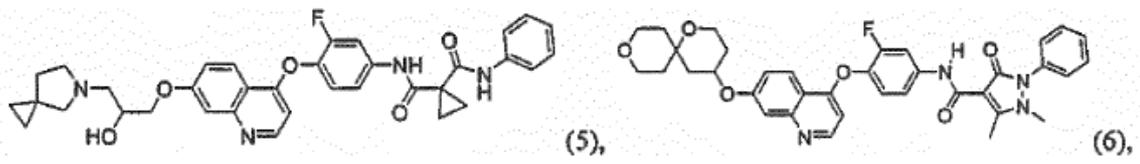
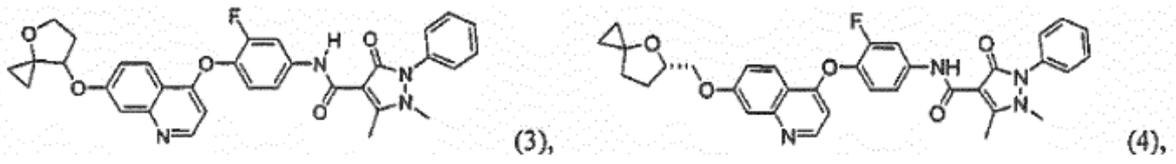
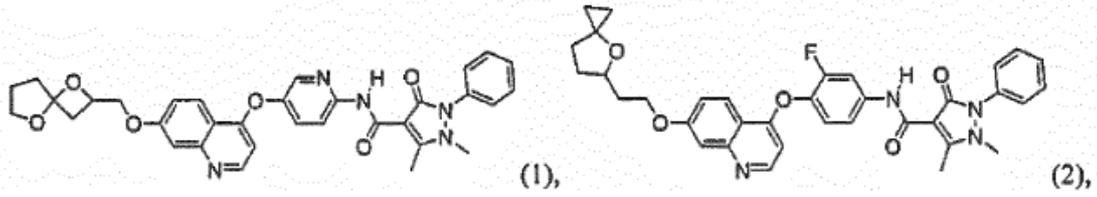
20

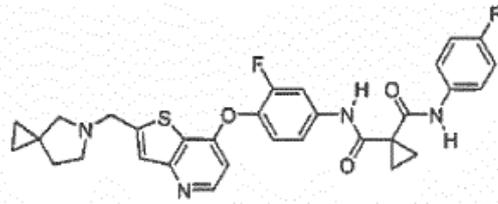
De acuerdo con algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer metastásico, cáncer de colon, adenocarcinoma gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer del SNC, glioblastoma o un trastorno mieloproliferativo, aterosclerosis o fibrosis pulmonar.

25

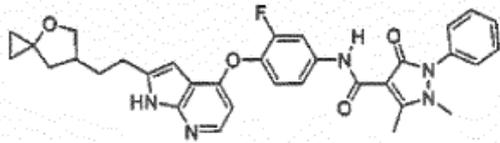
La presente invención también proporciona un método de inhibición o modulación de la actividad de las proteínas quinasa en una muestra biológica que comprende poner en contacto una muestra biológica con el compuesto desvelado en el presente documento anteriormente, o la composición farmacéutica desvelada en el presente documento. Preferentemente, de acuerdo con una realización, las proteínas quinasa son tirosina quinasa receptoras, y las tirosina quinasa receptoras son KDR, c-Met o IGF1R. La presente invención también proporciona un compuesto que tiene una de las siguientes estructuras:

30

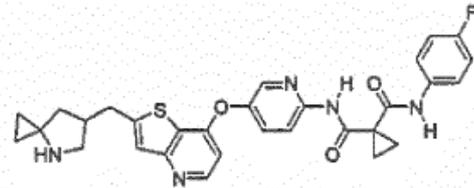




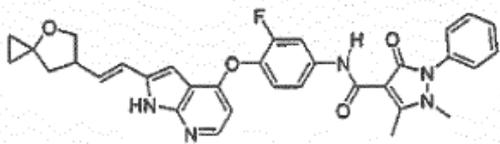
(17),



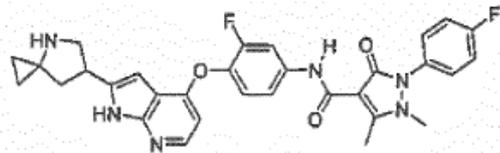
(18),



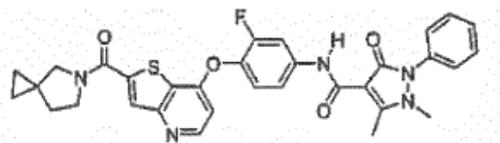
(19),



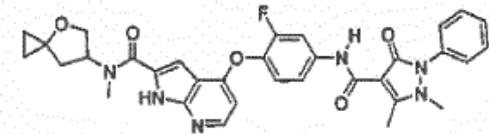
(20),



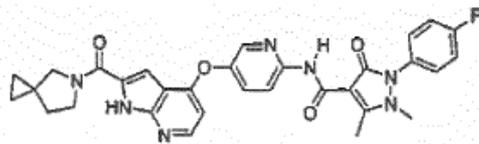
(21),



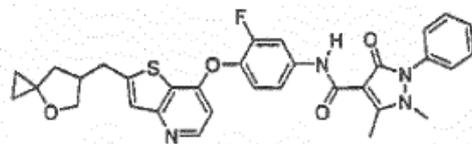
(22),



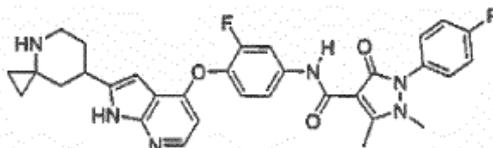
(24),



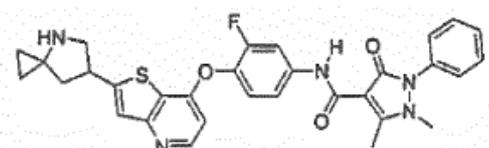
(25),



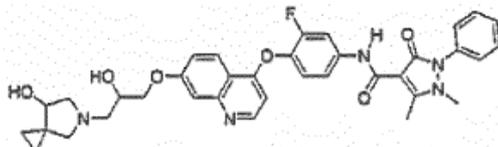
(26),



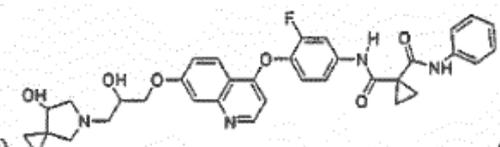
(27),



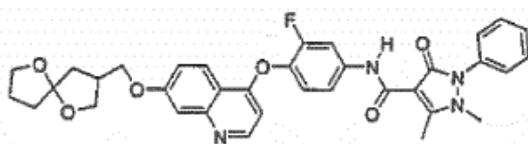
(28),



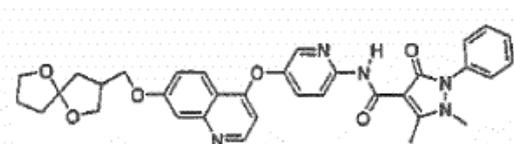
(29),



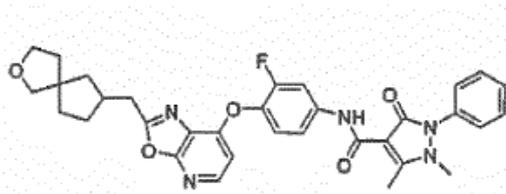
(30),



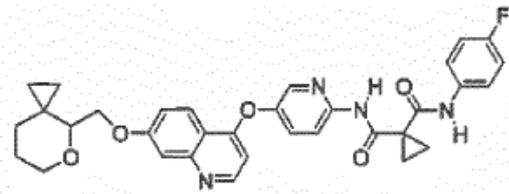
(31),



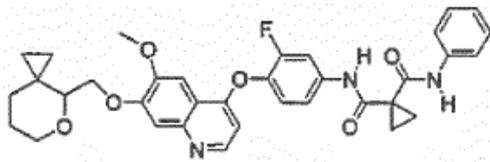
(32),



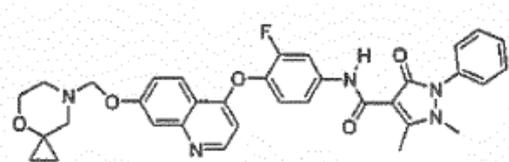
(33),



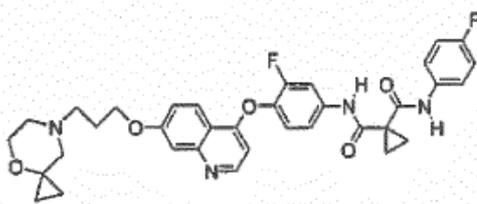
(34),



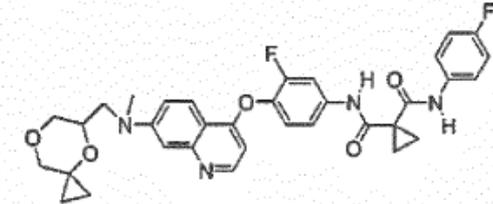
(35),



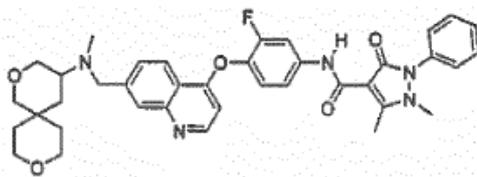
(36),



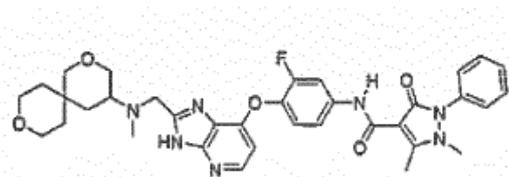
(37),



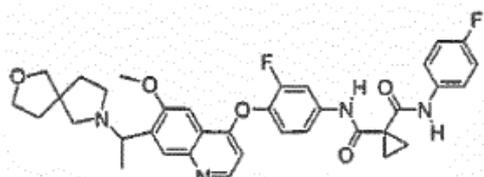
(38),



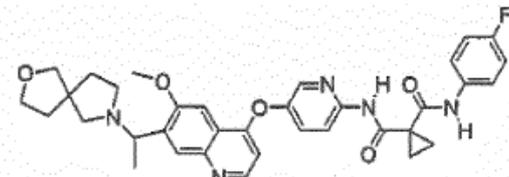
(39),



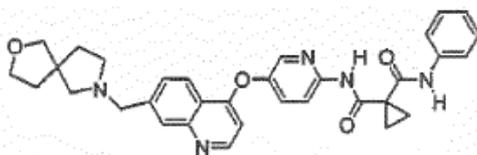
(40),



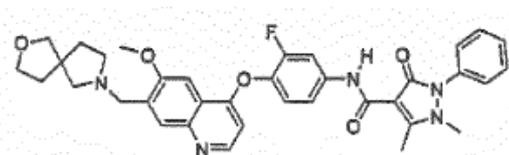
(41),



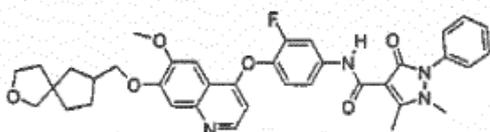
(42),



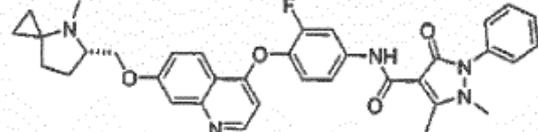
(43),



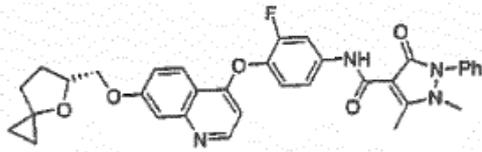
(44),



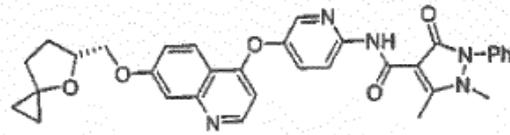
(45),



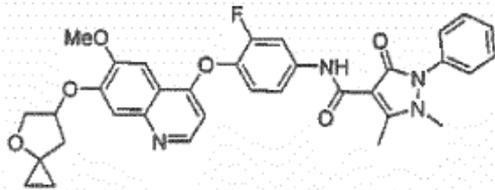
(46),



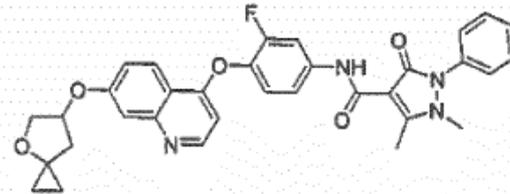
(47),



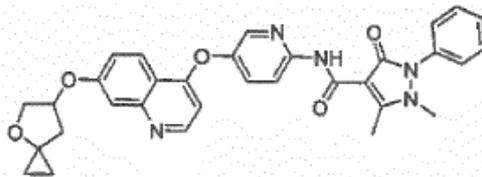
(48),



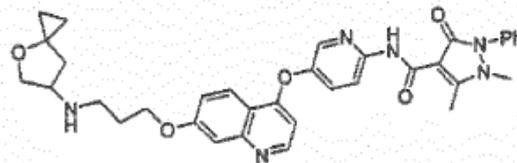
(51),



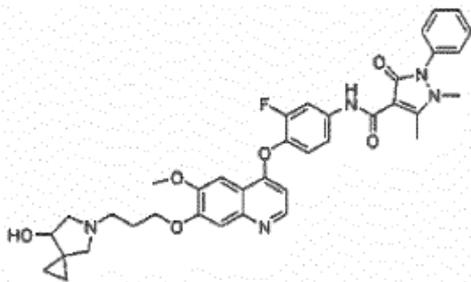
(52),



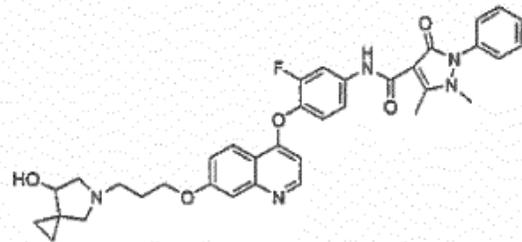
(53),



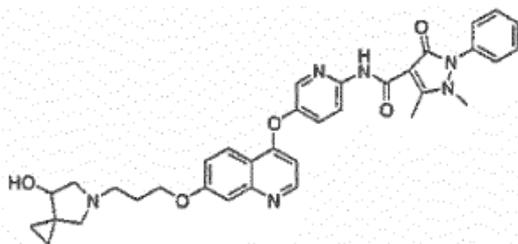
(57),



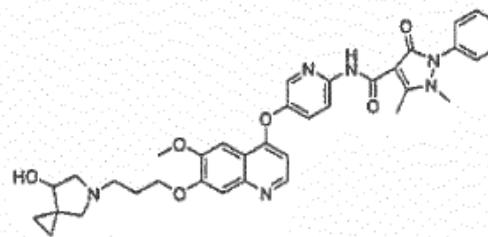
(58),



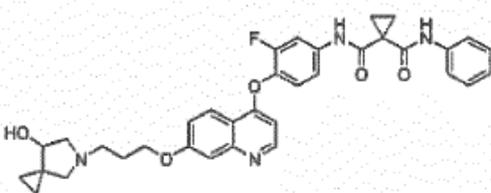
(59),



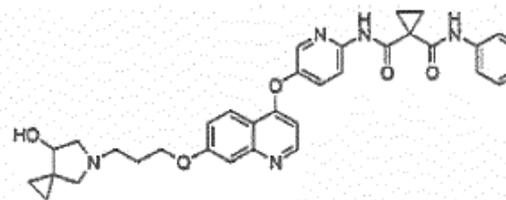
(60),



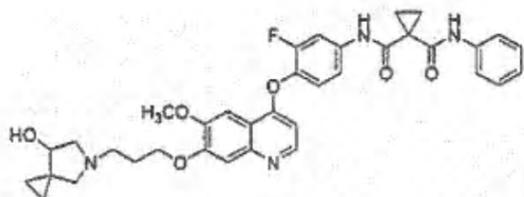
(61),



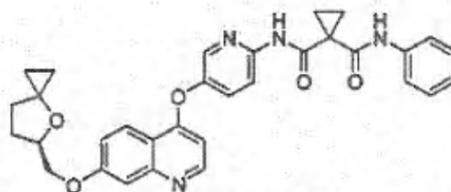
(62),



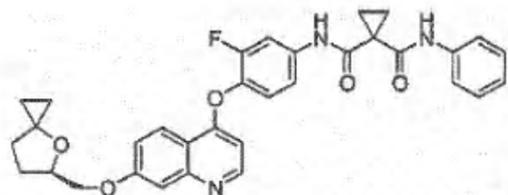
(63),



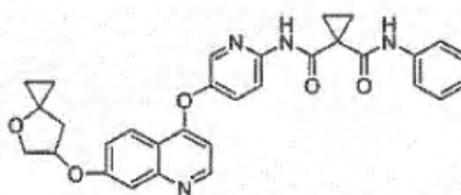
(64) ,



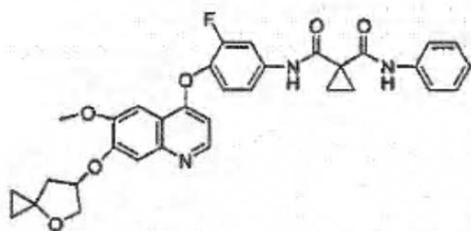
(65) ,



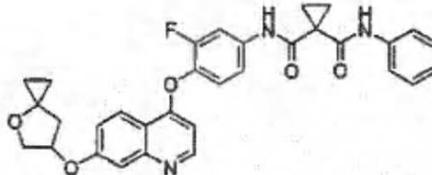
(66) ,



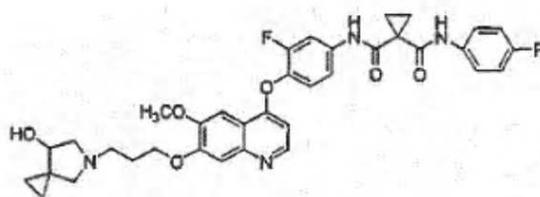
(69) ,



(70) ,

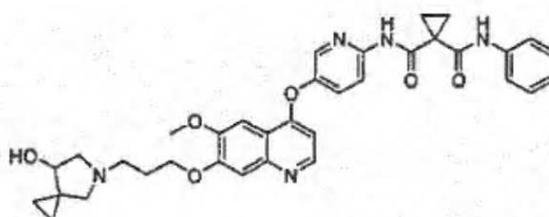


(74) ,



(77) ,

y



(78) ,

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

- 5 Los compuestos desvelados en el presente documento también incluyen sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como productos intermedios para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula (I), (IV) o (V) y/o para separar los enantiómeros de los compuestos de Fórmula (I), (IV) o (V).
- 10 Si el compuesto desvelado en el presente documento es una base, la sal deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosídílico tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinnámico, un ácido sulfónico tal como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, y similares.
- 15

Si el compuesto desvelado en el presente documento es un ácido, la sal deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, y similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio, litio, y similares.

COMPOSICIÓN, FORMULACIONES Y ADMINISTRACIÓN DE COMPUESTOS DE LA INVENCION

La cantidad del compuesto en las composiciones desveladas en el presente documento es la que sea eficaz para inhibir de forma detectable una proteína quinasa en una muestra biológica o en un paciente.

También se apreciará que algunos de los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Algunos ejemplos no limitantes del derivado farmacéuticamente aceptable incluyen profármacos farmacéuticamente aceptables, sales, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualquier otro producto de adición o derivado que, tras la administración a un paciente que lo necesite sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se describe de otro modo en el presente documento, o un metabolito o resto del mismo.

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

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como protamina sulfato, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Las composiciones desveladas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, parenteral, por pulverización de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o de infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intraocular, intrahepática, intratralesional e intracraneal. Las composiciones se pueden administrar por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones desveladas en el presente documento incluyen las suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. El preparado inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables, se incluyen agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como medio disolvente o de suspensión.

Con este fin, cualquier aceite no volátil suave incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y

suspensiones. Para los fines de la formulación, también se pueden usar otros tensioactivos usados habitualmente, tales como los *Tween*, los *Span* y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables sólidas, líquidas o de otro tipo.

5 Las composiciones farmacéuticamente aceptables desveladas en el presente documento incluyen las administradas por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable para la vía oral incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para su uso oral, los vehículos habitualmente usados incluyen la lactosa y el almidón de maíz. Por lo general, también se añaden agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen la lactosa y el almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para su uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

15 Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables desveladas en el presente documento incluyen aquellas en forma de supositorios para la administración rectal. Estas se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y que, por tanto, se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles. Las composiciones farmacéuticamente aceptables desveladas en el presente documento también incluyen aquellas administradas por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye zonas u órganos fácilmente accesibles mediante la aplicación tópica, incluyendo las enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas zonas u órganos.

25 La aplicación tópica en el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos por vía tópica. Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos desvelados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante blanca, propilenglicol, polioxietileno, un compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una loción o una crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

35 Para su uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular, por ejemplo, como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica de pH ajustado u otra solución acuosa, o como soluciones en solución salina estéril isotónica de pH ajustado u otra solución acuosa, ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para sus usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una pomada tal como vaselina. Las composiciones farmacéuticamente aceptables desveladas en el presente documento también se pueden administrar mediante un aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica, y se pueden preparar en forma de soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

40 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahydrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de sorbitán de ácidos grasos y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

50 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, USP y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de

65

inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso. Para prolongar el efecto de un compuesto desvelado en el presente documento, suele ser deseable ralentizar la absorción del compuesto desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con una baja hidrosolubilidad. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño y la forma cristalina del cristal. Como alternativa, disolver o suspender el compuesto en un vehículo oleaginoso consigue retardar la absorción de una forma de compuesto administrada parenteralmente.

Las formas de depósito inyectables se fabrican mediante la formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del compuesto con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero empleado en particular, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Algunos ejemplos no limitantes de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

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

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

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

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimidos y otros adyuvantes de formación de comprimidos tales como un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el/los principio/s activo/s solamente o en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Algunos ejemplos no limitantes de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto desvelado en el presente documento incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizados, fármacos inhalados o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesarios. También se prevén las formulaciones oftálmicas, las gotas para los oídos y los colirios. Además, en el presente documento, se contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen

la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de un compuesto en el organismo cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden fabricar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar ya sea proporcionando una membrana que controle la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o un gel.

Los compuestos desvelados en el presente documento se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformizar la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente diferenciada de un agente apropiado para el paciente que se trate. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y de las composiciones desvelados en el presente documento será decidido por el médico especialista dentro del alcance del criterio médico válido. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de diversos factores incluyendo el trastorno que se trate y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

La cantidad de los compuestos desvelados en el presente documento que puede combinarse con los materiales transportadores para producir una composición en una sola forma de dosificación variará dependiendo del hospedador tratado, del modo particular de administración. Las composiciones deben formularse de modo que se pueda administrar una dosis de entre 0,01-300 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que reciba estas composiciones.

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

Por ejemplo, se pueden combinar agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con los compuestos desvelados en el presente documento para tratar una enfermedad proliferativa o cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos incluyen los inhibidores de HDAC que incluyen, pero sin limitación, SAHA, MS-275, MGO 103, y los descritos en los documentos WO 2006/010264, WO 03/024448, WO 2004/069823, US 2006/0058298, US 2005/0288282, WO 00/71703, WO 01/38322, WO 01/70675, WO 03/006652, WO 2004/035525, WO 2005/030705, WO 2005/092899, y agentes desmetilantes incluyendo, pero sin limitación, 5-aza-dC, Vidaza y Decitabina y los descritos en los documentos US 6268137, US 5578716, US 5919772, US 6054439, US 6184211, US 6020318, US 6066625, US 6506735, US 6221849, US 6953783, US 11393380.

También se pueden combinar agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con los compuestos desvelados en el presente documento para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, otras terapias o agentes anticancerosos que se pueden usar en combinación con los agentes anticancerosos de la invención desvelados en el presente documento e incluyen cirugía, radioterapia (en unos cuantos ejemplos, radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar algunos), terapia endocrina, taxanos (taxol, taxotere etc.), derivados del platino, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF), agentes dirigidos a un receptor TRAIL, por nombrar algunos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos) y otros fármacos quimioterápicos aprobados, incluyendo, pero sin limitación, fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato, pemetrexed etc), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina), tóxicos del huso (vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecán, topotecán), antibióticos (doxorubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (carmustina, lomustina), iones inorgánicos (cisplatino, carboplatino), inhibidores del ciclo celular (inhibidores de la cinesina mitótica KSP, inhibidores de CENP-E y CDK), enzimas (asparaginasa) y hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida y megestrol), GleevecTM, adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida, agentes antiangiogénicos (Avastin y otros), inhibidores de quinasas (Imatinib (Gleevec), Sutent, Nexavar, Erbitux, Herceptin, Tarceva, Iressa y otros), agentes que inhiben o activan las vías del cáncer tales como las vías mTOR, HIF (factor inducido por hipoxia) y otros. Para un análisis más completo de las terapias contra el cáncer actualizadas véase, <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de fármacos oncológicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglist-rame.htm> y The Merck Manual, Decimoctava Ed. 2006.

Los compuestos desvelados en el presente documento se pueden combinar con agentes anticancerosos citotóxicos. Pueden encontrarse ejemplos de dichos agentes en la 13ª edición del Merck Index (2001). Estos agentes incluyen, sin limitación, asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiourea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina o vindesina.

Otros fármacos citotóxicos adecuados para su uso con los compuestos desvelados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, los compuestos reconocidos para usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, tales como, por ejemplo, los de "The Pharmacological Basis of Therapeutics" de Goodman and Gilman (Novena Edición, 1996, McGraw-Hill). Estos agentes incluyen, sin limitación, aminoglucetimidina, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina o vinorelbina.

Otros agentes anticancerosos citotóxicos adecuados para su uso en combinación con los compuestos desvelados en el presente documento también incluyen principios citotóxicos descubiertos recientemente, algunos ejemplos de principios citotóxicos incluyen, pero sin limitación, oxaliplatino, gemcitabina, capecitabina, epotilona y sus derivados naturales o sintéticos, temozolomida (Quinn *et al.*, *J. Clin. Oncology*, 2003, 21(4), 646-651), tositumomab (Bexxar), trabectedina (Vidal *et al.*, "Proceedings of the American Society for Clinical Oncology", 2004, 23, resumen, 3181) y los inhibidores de la proteína del huso de cinesina Eg5 (Wood *et al.*, *Curr. Opin. Pharmacol.* 2001, 1, 370-377).

Los compuestos desvelados en el presente documento se pueden combinar con otros inhibidores de la transducción de señales. Son de particular interés los inhibidores de la transducción de señales que se dirigen a la familia EGFR, tales como EGFR, HER-2 y HER-4 (Raymond *et al.*, *Drugs*, 2000, 60 (Supl. I), 15-23; Harari *et al.*, *Oncogene*, 2000, 19 (53), 6102-6114) y sus respectivos ligandos. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, sin limitación, las terapias de anticuerpos tales como Herceptina (trastuzumab), Erbitux (cetuximab), Vectibix (panitumumab) y pertuzumab. Los ejemplos de dichas terapias también incluyen, sin limitación, los inhibidores de quinasas de molécula pequeña tales como Iressa (gefitinib), Tarceva (erlotinib), Tykerb (lapatinib), Canertinib (CI1033), AEE788 (Traxler *et al.*, *Cancer Research*, 2004, 64, 4931-4941).

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden combinarse con otros inhibidores de transducción de señales que se dirigen a quinasas receptoras de las familias del dominio quinasa dividido (VEGFR, FGFR, PDGFR, flt-3, c-kit, c-fms y similares) y sus respectivos ligandos. Estos agentes incluyen, sin limitación, anticuerpos tales como Avastina (bevacizumab). Estos agentes también incluyen, sin limitación, inhibidores de molécula pequeña tales como Gleevec/Imatinib, Sprycel (Dasatinib), Tassigna (Nilotinib), Nexavar (Sorafenib), CHIR-265, Pazopanib (GW-786034), Recentin (Cediranib/AZD2171), Zactima (Vandetanib), Vatalanib (PTK787/ZK222584), Telatinib (BAY-579352), BMS-690514, BMS582664 (Brivanib), BMS540215, Axitinib (AG-013736), Motesanib (AMG706), Sutent (Sunitinib), ZD6474 (Hennequin *et al.*, 92º Encuentro AACR, Nueva Orleans, 24-28 de marzo de 2001, resumen, 3152), Tivozanib (KRN-951) (Taguchi *et al.*, 95º Encuentro AACR, Orlando, Fla, 2004, resumen, 2575), CP-547, 632 (Beebe *et al.*, *Cancer Res.* 2003, 63, 7301-7309), CP-673, 451 (Roberts *et al.*, "Proceedings of the American Association of Cancer Research", 2004, 45, resumen, 3989), CHIR-258 (Lee *et al.*, "Proceedings of the American Association of Cancer Research", 2004, 45, resumen, 2130), MLN-518 (Shen *et al.*, "Blood", 2003, 102, 11, resumen, 476).

Los compuestos desvelados en el presente documento se pueden combinar con inhibidores de la histona-desacetilasa. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, sin limitación, suberoilánilida del ácido hidroxámico (SAHA), LAQ-824 (Ottmann *et al.*, "Proceeding of the American Society for Clinical Oncology", 2004, 23, resumen, 3024), LBH-589 (Beck *et al.*, "Proceeding of the American Society for Clinical Oncology", 2004, 23, resumen, 3025), MS-275 (Ryan *et al.*, "Proceeding of the American Society for Clinical Oncology", 2004, 45, resumen, 2452), FR-901228 (Piekarz *et al.*, "Proceeding of the American Society for Clinical Oncology", 2004, 23, resumen, 3028) y MGCD0103 (documento US 6897220).

Los compuestos desvelados en el presente documento se pueden combinar con otros agentes anticancerosos tales como los inhibidores del proteasoma y los inhibidores de m-TOR. Estos incluyen, sin limitación, bortezomib (Mackay *et al.*, "Proceedings of the American Society for Clinical Oncology", 2004, 23, resumen, 3109) y sirolimus (rapamicina), everolimus, temsirolimus (CCI-779) (Wu *et al.*, "Proceedings of the American Association of Cancer Research", 2004, 45, sumario, 3849). Los compuestos desvelados en el presente documento se pueden combinar con otros agentes anticancerosos tales como los inhibidores de la topoisomerasa, incluyendo, pero sin limitación, la camptotecina.

Esos agentes adicionales se pueden administrar por separado de la composición que contiene el compuesto, como parte de una pauta posológica múltiple. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una sola forma de dosificación, mezclados junto con el compuesto desvelado en el presente documento en una sola composición. Si se administran como parte de una pauta posológica múltiple, los dos agentes activos pueden presentarse simultáneamente, secuencialmente o en el plazo de un período de tiempo entre sí que daría como resultado la actividad deseada de los agentes.

La cantidad tanto del compuesto como del agente terapéutico adicional (en las composiciones que comprendan un agente terapéutico adicional como se ha descrito anteriormente) que se puede combinar con los materiales transportadores para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Normalmente, la cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones desveladas en el presente documento no será más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprenda ese agente terapéutico como el único agente activo. La cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones desveladas en el presente documento puede variar del aproximadamente 50 % al 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo. En las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto desvelado en el presente documento pueden actuar sinérgicamente.

20 USOS DE LOS COMPUESTOS Y DE LAS COMPOSICIONES DE LA INVENCION

La invención presenta composiciones farmacéuticas según lo definido anteriormente. La cantidad de compuesto en las composiciones desveladas en el presente documento es tal que sea eficaz para inhibir de forma detectable una proteína quinasa, tal como la actividad inhibidora de VEGFR/KDR, IGF/IGF1R y/o c-Met. Los compuestos desvelados en el presente documento son útiles en terapéutica como agentes anticancerosos o para reducir al mínimo los efectos perjudiciales de VEGF, IGF y/o HGF.

Los compuestos desvelados en el presente documento serían útiles, pero sin limitación, para la prevención o el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos proliferativos en un paciente mediante la administración al paciente de un compuesto o de una composición desvelados en el presente documento en una cantidad eficaz. Dichas enfermedades, afecciones o trastornos incluyen el cáncer, particularmente el cáncer metastásico, la aterosclerosis y la fibrosis pulmonar.

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

Los compuestos también serían útiles para el tratamiento de afecciones oftalmológicas tales como rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización retiniana incluyendo la neovascularización tras una lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolenticular y glaucoma neovascular; isquemia retiniana; hemorragia vítrea; enfermedades ulcerativas tales como úlcera gástrica; afecciones patológicas, pero no malignas, tales como hemangiomas, incluyendo los hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular ósea; y trastornos del sistema reproductor femenino tales como la endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento del edema y las afecciones de la hiperpermeabilidad vascular.

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

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Los animales pueden incluir caballos, perros y gatos. Como se usan en el presente documento, los compuestos desvelados en el presente documento incluyen los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando se usa la forma en plural para los compuestos, las sales y similares, también se pretende hacer referencia a un solo compuesto, una sal y similares.

El método de tratamiento que no forma parte de la presente invención, que incluye la administración de un compuesto o de una composición desvelados en el presente documento puede incluir, además, la administración al paciente de un agente terapéutico adicional (terapia de combinación) seleccionado entre: un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, o un agente antiinflamatorio, en el que el agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad que se esté tratando y el agente terapéutico adicional se administra junto con un compuesto o una composición desvelados en el presente documento como una sola forma de dosificación o por separado del compuesto o de la composición como parte de una forma de dosificación múltiple. El agente terapéutico adicional se puede administrar al mismo tiempo que un compuesto desvelado en el presente documento o en un momento diferente. En este último caso, la administración puede escalonarse por, por ejemplo, 6 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes o 2 meses.

También se desvela, aunque no forma parte de la presente invención, un método de inhibición del crecimiento de una célula que expresa VEGFR, IGF1R o c-Met, que incluye poner en contacto la célula con un compuesto o una composición desvelados en el presente documento, provocando de este modo la inhibición del crecimiento de la célula. Los ejemplos de una célula cuyo crecimiento puede inhibirse incluyen: una célula de cáncer de mama, una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer de pulmón, una célula de carcinoma papilar, una célula de cáncer de próstata, una célula de linfoma, una célula de cáncer de colon, una célula de cáncer de páncreas, una célula de cáncer de ovario, una célula de cáncer de cuello uterino, una célula de cáncer del sistema nervioso central, una célula de sarcoma osteogénico, una célula de carcinoma renal, una célula de carcinoma hepatocelular, una célula de cáncer de vejiga, una célula de carcinoma gástrico, una célula de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, una célula de melanoma o una célula de leucemia.

También se desvela, aunque no forma parte de la presente invención, un método de inhibición de la actividad quinasa de VEGFR, IGF1R y/o c-Met en una muestra biológica que incluye poner en contacto la muestra biológica con un compuesto o una composición desvelados en el presente documento. La expresión "muestra biológica" como se usa en el presente documento, significa una muestra fuera de un organismo vivo, e incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros líquidos corporales o extractos de los mismos. La inhibición de la actividad quinasa, en particular, de la actividad quinasa de VEGFR, IGF1R o c-Met, en una muestra biológica, es útil para varios fines conocidos por un experto en la materia. Los ejemplos de dichos fines incluyen, pero sin limitación, la transfusión de sangre, el trasplante de órganos, el almacenamiento de muestras biológicas y los ensayos biológicos.

Una "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" del compuesto o de la composición farmacéuticamente aceptable es aquella cantidad eficaz para tratar o reducir la gravedad de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente. Los compuestos y las composiciones, de acuerdo con el método desvelado en el presente documento, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad del trastorno o de la enfermedad. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, de la edad y del estado general del sujeto, de la gravedad de la infección, del agente en particular, de su modo de administración y similares. Un compuesto o una composición también se pueden administrar con uno o más otros agentes terapéuticos, como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos desvelados en el presente documento o las composiciones farmacéuticas de los mismos también se pueden usar para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. Las endoprótesis vasculares, por ejemplo, se han usado para superar la reestenosis (reestrechamiento de la pared del vaso tras la lesión). Sin embargo, los pacientes que usan endoprótesis vasculares u otros dispositivos implantables tienen riesgo de formación de coágulos o activación plaquetaria. Estos efectos no deseados se pueden prevenir o mitigar mediante el recubrimiento previo del dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprenda un compuesto desvelado en el presente documento.

Se describen recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos en las patentes de EE.UU. n.º 6099562, 5886026 y 5304121. Por lo general, los recubrimientos son materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilenvinilo y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden cubrirse opcionalmente, además, mediante una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada a la composición. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto desvelado en el presente documento también se desvelan en el presente documento. Los compuestos también pueden aplicarse como recubrimiento sobre dispositivos médicos implantables, tales como perlas, o formularse junto con un polímero u otra molécula, para proporcionar un "depósito de fármaco" permitiendo de este modo que el fármaco se libere durante un período de tiempo más largo que con la administración de una solución acuosa del fármaco.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

En general, los compuestos desvelados en el presente documento se pueden preparar mediante métodos descritos en el presente documento, en los que los sustituyentes son como se definen para las fórmulas (I), (IV) o (V), anteriores, a menos que se indiquen otros adicionales. Los siguientes esquemas y ejemplos no limitantes se presentan para ilustrar adicionalmente la invención.

Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar una serie de otros compuestos desvelados en el presente documento, y los métodos alternativos para preparar los compuestos desvelados en el presente documento se consideran dentro del alcance desvelado en el presente documento. Por ejemplo, se puede realizar satisfactoriamente la síntesis de compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, protegiendo apropiadamente grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los descritos y/o realizando modificaciones convencionales de condiciones de reacción. Como alternativa, se reconocerá que otras reacciones desveladas en el presente documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos desvelados en el presente documento.

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se exponen en grados centígrados. Los reactivos se adquirieron en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company y Alfa Chemical Company, y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Los disolventes comunes se adquirieron en proveedores comerciales tales como Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd., y Qingdao Ocean Chemical Factory.

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

Las reacciones expuestas a continuación se realizaron, en general, a una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción normalmente se dotaron con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. El material de vidrio se secó al horno y/o se secó por calor.

Luna cromatografía en columna se realizó usando una columna sobre gel de sílice. El gel de sílice (malla 300-400) se adquirió en Qingdao Ocean Chemical Factory. Los espectros de RMN de ^1H se registraron con un espectrómetro Bruker de 400 MHz a temperatura ambiente. Los espectros de RMN de ^1H se obtuvieron como soluciones de CDCl_3 , d_6 -DMSO, CD_3OD o d_6 -acetona (indicado en ppm), usando TMS (0 ppm) o cloroformo (7,25 ppm) como el patrón de referencia. Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se indican en Hertzios (Hz).

Los datos espectrales de masas (MS) de baja resolución también se determinaron en un espectrómetro LCMS Agilent serie 1200 (Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, 4 micrómetros, 10 min, caudal de 0,6 ml/min, del 5 al 95 % (ácido fórmico al 0,1 % en CH_3CN) en (ácido fórmico al 0,1 % en H_2O) con detección UV a 210/254 nm y en modo de electronebulización de baja resonancia (ESI).

Las purzas de los compuestos se evaluaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) Agilent serie 1100 con detección UV a 210 nm y 254 nm (Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, 4 micrómetros, 10 min, caudal de 0,6 ml/min, del 5 al 95 % (ácido fórmico al 0,1 % en CH_3CN) en (ácido fórmico al 0,1 % en H_2O). La columna funcionó a 40 °C.

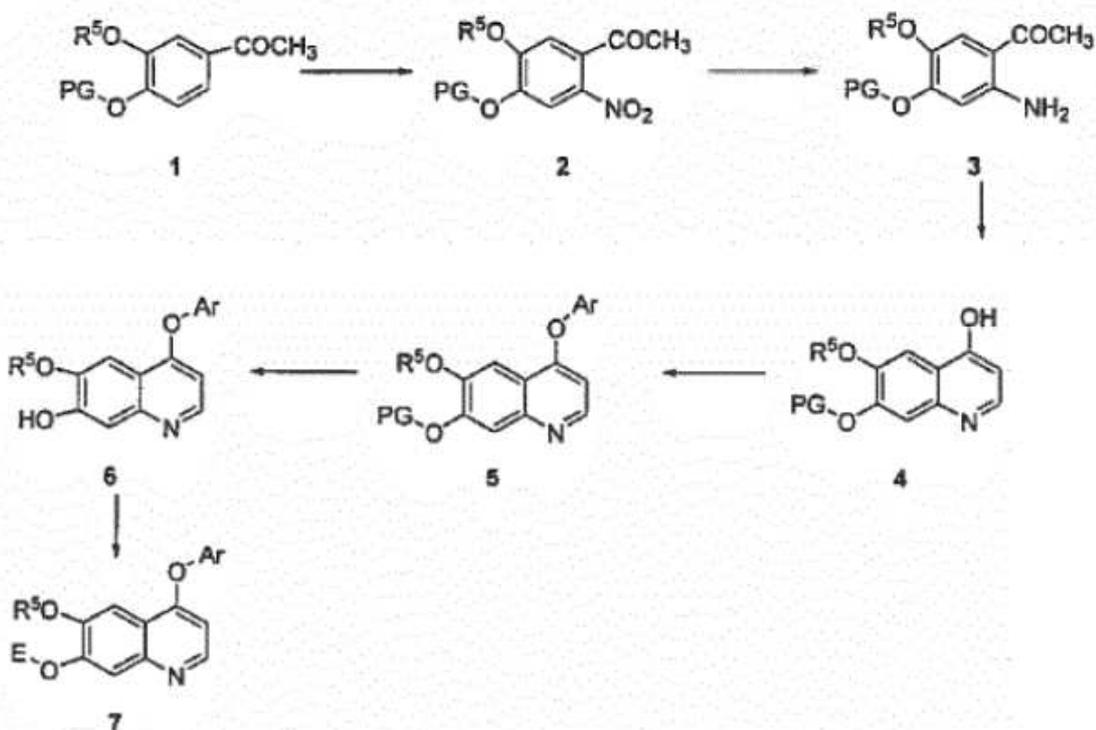
A lo largo de la memoria descriptiva, se usan las siguientes abreviaturas:

- HOAc ácido acético
- MeCN, CH_3CN acetonitrilo
- NH_3 amoniaco
- NH_4Cl cloruro de amonio
- HBTU hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- PyBop hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidin-fosfonio
- $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ bis(dibencilidenacetona) paladio
- BINAP 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo
- TEAC bis(tetra-etilamonio)carbonato
- BBr_3 tribromuro de boro
- BSA albúmina de suero bovino

	Br ₂ bromo
	BOC, Boc <i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	Cs ₂ CO ₃ carbonato de cesio
	CHCl ₃ cloroformo
5	CDCl ₃ cloroformo deuterado
	Cu cobre
	CuI yoduro de cobre (I)
	Et ₂ O éter dietílico
10	DBU 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
	DIBAL hidruro de diisobutilaluminio
	DIAD diisopropil-azodicarboxilato
	DIEA diisopropiletilamina
	DEAD dimetil-azodicarboxilato
15	DMF dimetilformamida
	DMAP 4-dimetilaminopiridina
	DMSO dimetilsulfóxido
	EDC, EDCI clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	dppa azida de difenilfosforilo
20	EtOAc acetato de etilo
	FBS suero bovino fetal
	g gramo
	h hora
	HBr ácido bromhídrico
25	HCl ácido clorhídrico
	HOBt 1-hidroxibenzotriazol hidratado
	H ₂ hidrógeno
	H ₂ O ₂ peróxido de hidrógeno
	Fe hierro
30	LiHMDS bis(trimetilsilil)-amida de litio
	LDA diisopropilamida de litio
	MCPBA ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
	MgSO ₄ sulfato de magnesio
	MeOH, CH ₃ OH metanol
35	Mel yoduro de metilo
	CH ₂ Cl ₂ , DCM cloruro de metileno
	NMP N-metilpirrolidinona
	ml mililitro
	N ₂ nitrógeno
40	Pd/C paladio sobre carbono
	Pd(OAc) ₂ acetato de paladio
	Pd(OH) ₂ hidróxido de paladio
	Pd(PPh ₃) ₄ tetraquiis-trifenilfosfin-paladio
	Pd(dppf)Cl ₂ cloruro de 1,1-bis(difenilfosfin)ferroceno-paladio
45	PE éter de petróleo (60-90 °C)
	PBS solución salina tamponada con fosfato
	POCl ₃ oxiclорuro de fósforo
	K ₂ CO ₃ carbonato de potasio
	KOH hidróxido de potasio
50	TA, ta temperatura ambiente
	Tr tiempo de retención
	NaHCO ₃ bicarbonato de sodio
	NaBH ₄ borohidruro de sodio
	NaBH ₃ CN cianoborohidruro de sodio
55	NaOtBu <i>tert</i> -butóxido de sodio
	NaOH hidróxido de sodio
	NaClO ₂ clorito de sodio
	NaCl cloruro de sodio
	NaH ₂ PO ₄ fosfato dihidrico de sodio
60	NaH hidruro de sodio
	Nal yoduro de sodio
	Na ₂ SO ₄ sulfato de sodio
	TBTU tetrafluoroborato de <i>O</i> -benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	THF tetrahidrofurano
65	Et ₃ N, TEA trietilamina
	TFA ácido trifluoroacético
	P(<i>t</i> -bu) ₃ tri(<i>tert</i> -butil)fosfina

NBS *N*-bromosuccinimida
 TBAI yoduro de tetrabutilamonio
 H₂O agua

Esquema 1



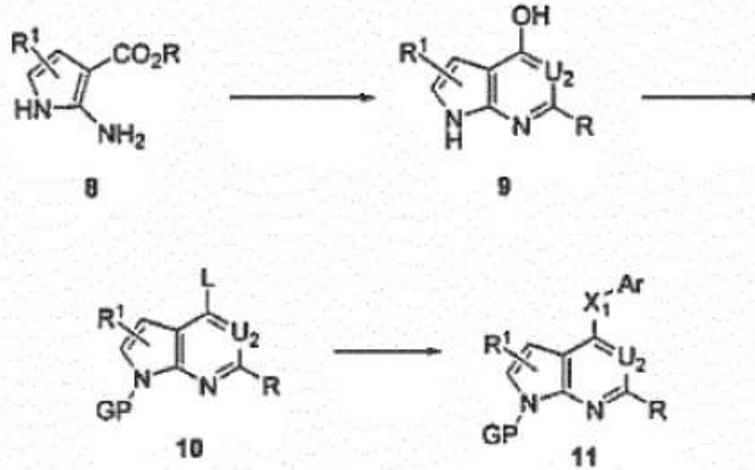
5

Los compuestos sustituidos 7, donde W_1 , W_2 , W_3 y W_4 son CH, X_1 es O; R^1 (es decir, EO-), R^5 y PG son como se ha definido anteriormente, se pueden preparar mediante el proceso ilustrado en el Esquema 1. El arilo sustituido 1 se nitra, dando el compuesto 2 mediante un reactivo de nitración adecuado tal como HNO₃ a temperatura apropiada, tal como 0 °C. El grupo NO₂ se reduce entonces mediante un reactivo reductor tal como polvo de Fe o Zn, o en condiciones de hidrogenación en presencia de catalizador de Pd tal como Pd/C. La anilina 3 se condensa con un formiato tal como formiato de etilo en condiciones básicas, dando quinolina sustituida 4. El acoplamiento de 4 con derivados de arilo apropiados produce diariléteres sustituidos 5. El grupo protector PG se retira, proporcionando el compuesto 6, que se condensa con E-L (L = un grupo saliente adecuado, tal como OMs, Cl, Br o I; E = alifático, heterocíclico alifático, heterobicíclico alifático condensado, espiro heterobicíclico alifático, cíclico alifático, bicíclico alifático condensado, espiro bicíclico alifático, heterocíclico, heterobicíclico condensado, espiro heterobicíclico, cíclico, bicíclico condensado, espiro bicíclico, etc.), proporcionando el inhibidor de la quinasa deseado 7.

10

15

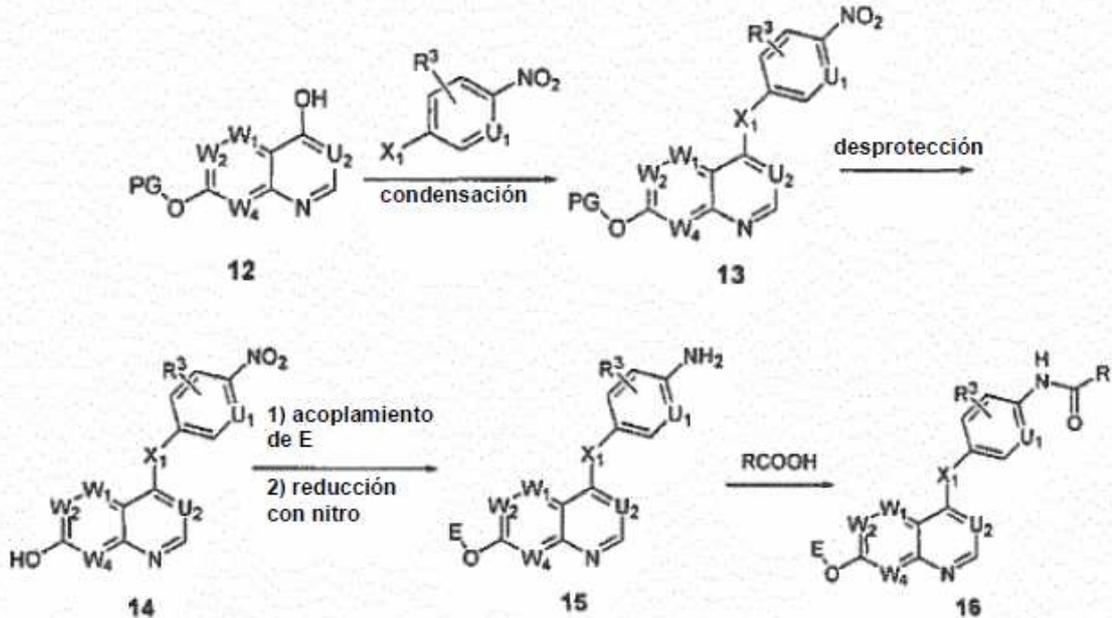
Esquema 2



Como alternativa, los análogos de indol/azaindol sustituidos 11 se pueden sintetizar a través del procedimiento representado en el Esquema 2, en el que R¹, X₁, U₂ y PG son como se definen anteriormente, R es H, R^{5a}R^{5N}-,
 5 alifático, alcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi o heterociclilalcoxi. El 2-aminopirazol sustituido 8 se transforma primero en 9 de una manera similar a la descrita en el Esquema 1. El grupo OH se reemplaza entonces por un buen grupo saliente L, tal como Cl, F u OMs. L del compuesto 10 se convierte en un inhibidor de quinasa 11 en presencia de una base tal como Cs₂CO₃, NaOH, DMAP o lutidina en un disolvente tal como dioxano, tolueno o DMA, etc., preferentemente a temperatura elevada.

10

Esquema 3

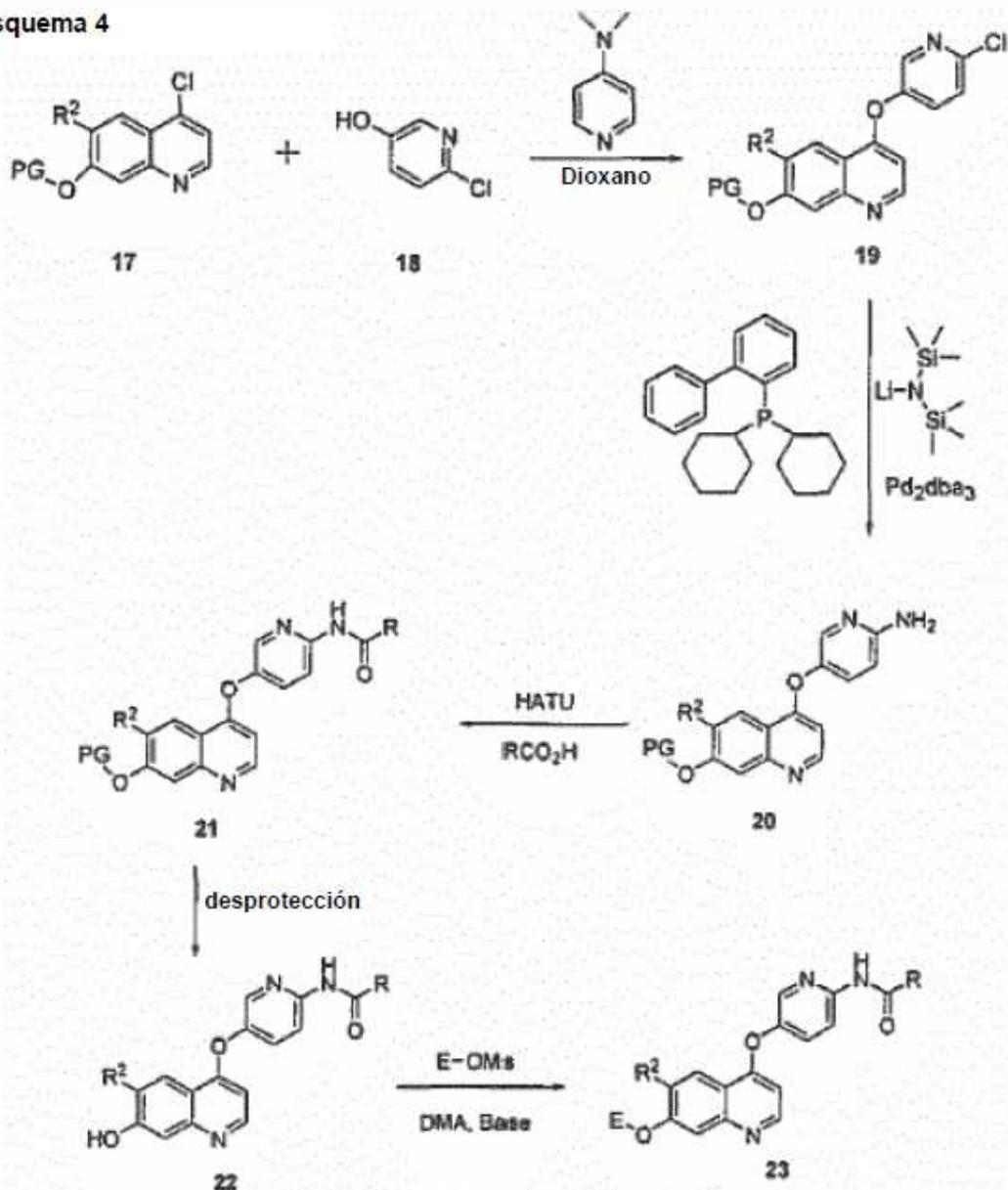


Como alternativa, el inhibidor de la quinasa sustituido 16 se puede preparar usando un proceso como el demostrado en el Esquema 3, en el que W₁, W₂, W₃, W₄, R₁ (es decir, EO-), R³, U₁, U₂, X₁ y PG son como se han definido anteriormente. La condensación de 12 con un derivado de nitro-arilo da el compuesto 13. La desprotección retira el grupo protector PG, conduciendo al compuesto 14. La unión del grupo E a través de un proceso de acoplamiento, seguido de la reducción del grupo nitro proporciona el compuesto 15. El acoplamiento de la anilina 15 con un ácido en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI o HATU proporciona el inhibidor de la quinasa deseado

15

16.

Esquema 4



Como alternativa, los inhibidores de la quinasa se pueden obtener a través del proceso descrito en el Esquema 4, en el que R¹ (es decir, EO-), R² y PG son como se han definido anteriormente. Por lo tanto, el compuesto **20** se prepara a través de aminación catalizada por Pd de derivado de 2-cloropiridina **19**. El acoplamiento de la anilina **20** con un ácido seguido de la eliminación del grupo protector PG da el compuesto **22**. Un grupo apropiado, tal como espiro o fracción bicíclica se anexa a la parte de quinolina, proporcionando el compuesto **23**. En las estructuras anteriores, R es las estructuras definidas por V₁, V₂, V₃ y V₄ de la Fórmula (IIa), o las estructuras definidas por Z₁, Z₂, X₂ y X₃ de la Fórmula (IIb).

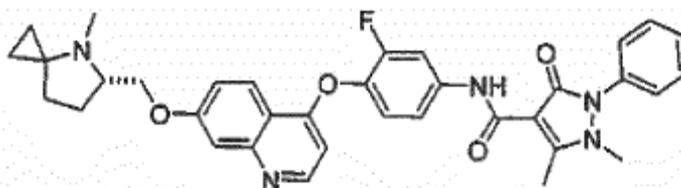
Ejemplos

Los Ejemplos 4, 5, 9, 10, 23, 25 y 27 no forman parte de la presente invención.

15

Ejemplo 1

N-(4-(7-(((5*S*)-4-metil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metoxi)quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2.3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



5

Etapas 1) (S)-5-((tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)metil)pirrolidin-2-ona

A una mezcla de (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (1,0 g, 8,7 mmol, Aldrich) y DHP (1,46 g, 17,4 mmol, Alfa) en 20 ml de diclorometano, se añadió PPTS (0,437 g, 1,74 mmol, Aldrich) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 4 horas, y se inactivó con 20 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (25 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc), dando el compuesto del título (en forma de una mezcla diastereómerica) en forma de un aceite incoloro (0,9 g, 52 %).
MS (ESI, ionización positiva) m/z: 199,9 (M+1);
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,69-1,88 (m, 6H), 2,25-2,28 (m, 2H), 2,32-2,35 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,48-3,55 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 2H), 4,58 (m, 1H).

Etapas 2) (S)-1-metil-5-((tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)metil)pirrolidin-2-ona

A una mezcla de NaH (0,48 g, 12 mmol, aceite mineral al 60 %, Aldrich) en 15 ml de DMF, se añadió una solución de (S)-5-((tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)metil)pirrolidin-2-ona (2 g, 10 mmol) en 5 ml de DMF con una jeringa a -40 °C. Se agitó la reacción a -40 °C durante 1 h. Se añadió CH₃I (0,9 ml, 12 mmol, Shanghai Jingchun Reagent Ltd.) gota a gota con una jeringa. Se siguió agitando la reacción a -40 °C durante 4 horas, y se inactivó con 10 ml de solución acuosa saturada de NaHSO₃. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc), dando el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,98 g, 92 %).
MS (ESI, ionización positiva) m/z: 214,0 (M+1);
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,69-1,88 (m, 6H), 1,93-2,17 (m, 2H), 2,33-2,47 (m, 2H), 2,90 (3H, s), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 4,60 (m, 1H).

30

Etapas 3) (5*S*)-4-metil-5-((tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)metil)-4-azaespiro[2.4]heptano

A una mezcla de (S)-1-metil-5-((tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)metil)pirrolidin-2-ona (0,6 g, 2,82 mmol) en 20 ml de THF, se añadió Ti(Oi-Pr)₄ (2,56 ml, 8,45 mmol, d = 0,937 g/l, Aldrich) con una jeringa bajo atmósfera de nitrógeno a TA. Tras agitar a TA durante 30 min, se añadió EtMgBr (5,63 ml, 16,9 mmol, solución en éter 3 M, Aldrich) con una bomba de jeringa durante 3 horas. Se siguió agitando la reacción a TA durante una noche, y luego, se inactivó con una mezcla de 20 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo. Tras agitar durante 20 min, se filtró la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se extrajo la sustancia filtrada con acetato de etilo (30 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH 50:1 (v/v)), proporcionando (5*S*)-4-metil-5-((tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)metil)-4-azaespiro[2.4]heptano en forma de un aceite amarillo pálido (64 mg, 10 %).
MS (ESI, ionización positiva) m/z: 226,0 (M+1);
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,23 (m, 1H), 0,46 (m, 1H), 0,63 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 1,58-1,90 (m, 10H), 2,13 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,37-3,50 (m, 2H), 3,72-3,89 (m, 2H), 4,62 (m, 1H).

45

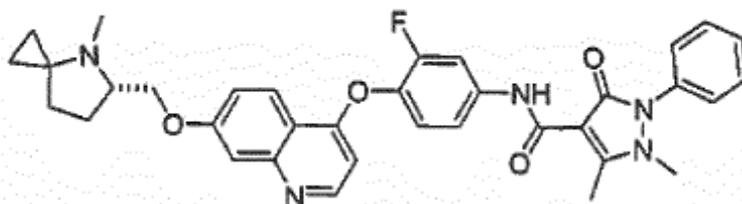
Etapas 4) (5*S*)-4-metil-5-(hidroximetil)-4-azaespiro[2.4]heptano

A una mezcla de (5*S*)-4-metil-5-((tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)metil)-4-azaespiro[2.4]heptano (64 mg, 0,284 mmol) en 10 ml de metanol, se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (97,8 mg, 0,568 mmol, Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante una noche, y luego se concentró al vacío. Se trató el residuo con 10 ml de solución acuosa saturada de Na₂CO₃, y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando el producto deseado en forma de un aceite amarillo (32 mg, 80 %).
MS (ESI, ionización positiva) m/z: 142,0 (M+1).

55

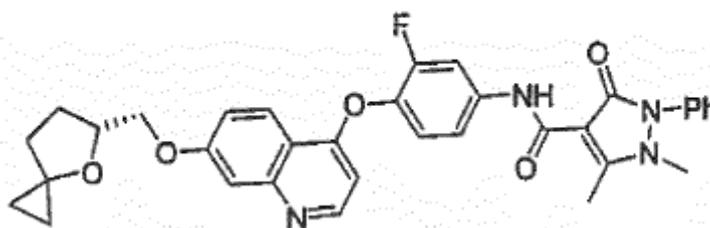
Etapa 5) Metanosulfonato de ((5S)-4-metil-4-azaespiro[2,4]heptan-5-il)metilo

Se agitó una mezcla de (5S)-4-metil-5-(hidroximetil)-4-azaespiro[2,4]heptano (0,2 g, 1,42 mmol) y trietilamina (0,287 g, 2,84 mmol, Shantou Xilong chemical factory) en 5 ml de diclorometano a 0 °C durante 30 min. A la mezcla, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,325 g, 2,84 mmol, Shanghai Haiqu chemical. Ltd.) con una jeringa. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 4 horas y se inactivó con una mezcla de 5 ml de solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y 5 ml de agua. Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (20 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando metanosulfonato de ((5S)-4-metil-4-azaespiro[2,4]heptan-5-il)metilo en forma de un aceite amarillo (150 mg, 48 %).

Etapa 6) N-(4-(7-(((5S)-4-metil-4-azaespiro[2,4]heptan-5-il)metoxi)quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida

A una mezcla de metanosulfonato de ((5S)-4-metil-4-azaespiro[2,4]heptan-5-il)metilo (150 mg, 0,685 mmol) y N-(4-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida (331,5 mg, 0,685 mmol) en 8 ml de N,N-dimetilacetamida, se añadió carbonato de cesio (893 mg, 2,74 mmol, Aladdin). Tras agitar a 40 °C durante 3 días, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se cromatografió el residuo con una columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH 50:1 1 (v/v)), dando el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (25 mg, 6 %).

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 304,5 [(M/2)+1]; LC-MS, Tr: 3,402 min;
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,32 (m, 1H), 0,52 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 0,92 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 6,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 12 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5 Hz, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 2N-(4-(7-(((5R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metoxil)quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-carboxamidaEtapa 1) Ácido (S)-tetrahidro-5-oxofuran-2-carboxílico

A una solución de ácido L-glutámico (10,07 g, 0,068 mol, J&K CHEMICA) en 20 ml de HCl conc. y 40 ml de H₂O, se añadió una solución de NaNO₂ (7,0 g, 0,102 mol, Shantou Xilong chemical factory) en H₂O (20 ml) lentamente a -5 °C. Se siguió agitando la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción al vacío por debajo de 45 °C, dando un aceite amarillo, que se disolvió en EtOAc. Se filtró el sólido formado y se lavó con EtOAc. Se combinaron la materia filtrada y la solución de lavado, se secaron sobre Na₂SO₄. Se concentró el disolvente al vacío, dando ácido (S)-tetrahidro-5-oxofuran-2-carboxílico en forma de un aceite amarillo pálido (8,1 g, 91,6 %)¹.

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 130,9 (M+1);
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,27-2,41 (m, 1H), 2,44-2,65 (m, 3H), 5,09 (m, 1H), 9,12-9,55 (m, 1H).

Etapa 2) (S)-5-(hidroximetil)-dihidrofuran-2(3H)-ona

A una solución de ácido (S)-5-oxo-tetrahidrofuran-2-carboxílico (0,6 g, 0,0046 mol) en 10,8 ml de THF, se añadió solución de $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (2,76 ml, 0,0055 mol, 2 M en THF, Aldrich) gota a gota con una jeringa a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Se agitó la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, se inactivó la reacción con solución acuosa de NH_4Cl , y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto en forma de un aceite amarillo claro. La (S)-5-(hidroximetil)-dihidrofuran-2(3H)-ona se obtuvo en forma de un aceite incoloro (0,253 g, 47 %) tras una purificación mediante cromatografía de columna de gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100:1 (v/v))¹.

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 116,9 (M+1);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,11-2,15 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,46-2,51 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,83-3,86 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,58-4,63 (m, 1H).

Etapa 3) (5S)-5-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-dihidrofuran-2(3H)-ona

A una mezcla de (S)-5-(hidroximetil)-dihidrofuran-2(3H)-ona (1,78 g, 0,0153 mol) y 3,4-dihidro-2H-piran (2,62 g, 0,0312 mol, Alfa) en 40 ml de CH_2Cl_2 , se añadió PPTS (0,391 g, 0,00156 mol, Aldrich) lentamente. Tras agitar a TA durante una noche, se inactivó la mezcla de reacción con 5 ml de agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc (50 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, dando un aceite amarillo pálido. Se purificó el producto en bruto mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 3:1 (v/v)), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,7 g, 88 %).

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 200,8 (M+1);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,41-1,62 (m, 4H), 1,64-1,75 (m, 2H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,22-2,31 (m, 1H), 2,39-2,49 (m, 1H), 2,51-2,62 (m, 1H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,58-3,62 (dd, $J_1 = 3,2$ Hz, $J_2 = 14,6$ Hz, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,85-3,92 (dd, $J_1 = 3,2$ Hz, $J_2 = 14,4$ Hz, 1H), 4,55-4,72 (m, 2H).

Etapa 4) 1-((S)-3-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butil)ciclopropanol

A una mezcla de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0,33 ml, 0,001 mol, Aldrich) y (5S)-5-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-dihidrofuran-2(3H)-ona (1,0 g, 0,005 mol) en 18,7 ml de THF, se añadió una solución de EtMgBr 3 M en Et_2O (4,3 ml, 0,0125 mol, Aldrich) con una jeringa durante 3 horas a $15\text{ }^\circ\text{C}$. Tras agitar durante una hora más a $15\text{ }^\circ\text{C}$, se inactivó la reacción con 20 ml de solución saturada de NH_4Cl , se filtró y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando 1-((S)-3-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butil)ciclopropanol en forma de un aceite incoloro (0,853 g, 74 %)².

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 253,0 (M+23);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,4-0,5 (s, 1H), 0,67-0,87 (m, 3H), 1,4 -1,9 (m, 12H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 3,75-3,78 (m, 1H), 3,87-3,96 (m, 1H), 4,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

Etapa 5) (5R)-5-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4-oxaespиро[2,4]heptano

A una solución de 1-((S)-3-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butil)-ciclopropanol (1,73 g, 0,0075 mol) y PPh_3 (2,95 g, 0,0113 mol, Richjoint) en 32 ml de THF anhidro a TA bajo atmósfera de N_2 , se añadió DEAD (1,96 g, 0,0113 mol, Aladdin) gota a gota con una jeringa. Se agitó la reacción a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas. Se concentró el disolvente al vacío. Se purificó el aceite rojo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (*n*-hexano/EtOAc 8:1 (v/v)), dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,1 g, 64 %)².

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 213,0 (M+1);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,4-0,6 (m, 2H), 0,75-0,95 (s, 2H), 1,4-1,9 (m, 10H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,23-4,28 (m, 1H), 4,63-4,69 (s, 1H).

Etapa 6) (5R)-5-(hidroximetil)-4-oxaespиро[2,4]heptano

A una mezcla de (5R)-5-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4-oxaespиро[2,4]heptano (101 mg, 0,48 mmol) en 5 ml de MeOH, se añadió PPTS (12,1 mg, 0,048 mol, Aldrich) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante una noche y luego se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (CH_2Cl_2), dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (55 mg, 89 %).

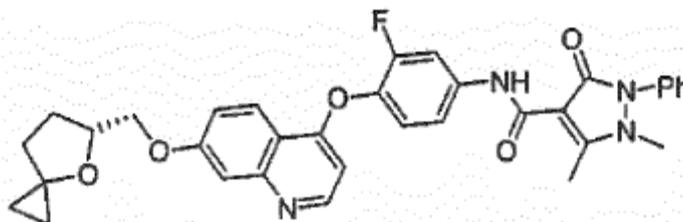
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,4-0,6 (m, 2H), 0,75-0,95 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 1H), 1,94 -1,98 (m, 2H), 2,07-2,13 (m, 1H), 2,27 (s, 1H), 3,56-3,70 (m, 2H), 4,16-4,18 (m, 1H).

Etapa 7) Metanosulfonato de ((5R)-4-oxaespиро[2,4]heptan-5-il)metilo

A una mezcla de (5R)-5-(hidroximetil)-4-oxaespиро[2,4]heptano (116 mg, 0,9 mmol) y Et_3N (183,8 mg, 1,82 mmol, Shantou Xilong chemical factory) en CH_2Cl_2 seco (6 ml) a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ bajo atmósfera de N_2 , se añadió MsCl (203 mg, 1,4 mmol, Shanghai Haiqu chemical Ltd.) gota a gota con una jeringa. Tras agitar durante 2 horas a TA, se inactivó la reacción con agua ice (3 ml), y se extrajeron las fases acuosas con CH_2Cl_2 (20 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , y se concentraron al vacío, dando metanosulfonato de ((5R)-4-

oxaesp[iro[2,4]heptan-5-il]metilo en forma de un aceite amarillo pálido.

Etapas 8) *N*-(4-(7-(((5*R*)-4-oxaesp[iro[2,4]heptan-5-il]metoxil)quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



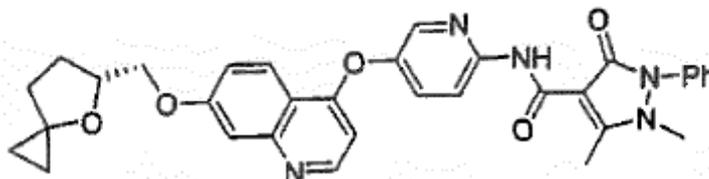
5
A una mezcla de *N*-(4-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (300 mg, 0,62 mmol) y carbonato de cesio (1,0 g, 3,1 mmol, Aladdin) en *N,N*-dimetilacetamida (1 ml), se añadió metanosulfonato de ((5*R*)-4-oxaesp[iro[2,4]heptan-5-il]metil) (187,5 mg, 0,91 mmol) en 3 ml de *N,N*-dimetilacetamida. Tras agitar a 40 °C durante 3 días, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se cromatografió con una columna de gel de sílice (n-hexano/EtOAc 1:6 (v/v)), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (220 mg, 60 %).

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 595,7 (M+1); LC-MS Tr: 4,17 min;

10
15
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,63 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 2,03 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,17 (dd, J₁ = 16 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 2H), 4,49 (m, 1H), 6,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,56 (t, 2H), 7,90 (dd, J₁ = 14,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 10,87 (s, 1H).

20 Ejemplo 3

N-(5-(7-(((5*R*)-4-oxaesp[iro[2,4]heptan-5-il]metoxil)quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



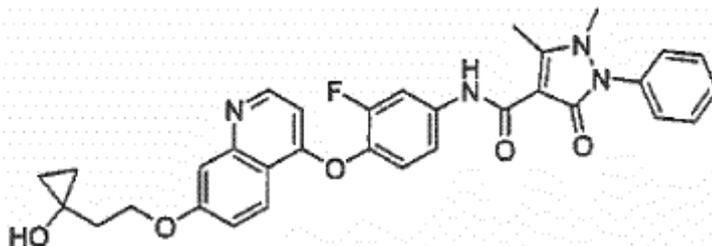
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando *N*-(5-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (280 mg, 0,69 mmol), carbonato de cesio (1,17 g, 3,45 mmol, Aladdin) y metanosulfonato de ((5*R*)-4-oxaesp[iro[2,4]heptan-5-il]metilo) (204 mg, 0,99 mmol) en DMA (5 ml). El compuesto del título se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano/EtOAc 1:8 (v/v)) en forma de un sólido incoloro (110 mg, 27,6 %).

30 MS (ESI, ionización positiva) m/z: 578,1 (M+1); LC-MS Tr: 4,11 min;

35 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,55 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), 2,03 (m, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,18 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 6,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,51 (m, 4H), 8,23 (t, 1H), 8,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 11,25 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 4N-(3-fluoro-4-(7-(2-(1-hidrox ciclopropil)etoxi)quinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

5

Etapa 1) Ácido 3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanoico

10 A una mezcla de ácido 3-hidroxipropanoico (7,2 g, 80 mmol, TCI, TOKYO KASEI) y DHP (13,4 g, 160 mmol, Alfa) en diclorometano (100 ml) y THF (100 ml), se añadió PPTS (2 g, 8 mmol, Aldrich) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante una noche, y se inactivó con 50 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (50 ml x 5). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1:1 (v/v)), dando un aceite incoloro (7,8 g, 56 %).

15 MS (ESI, ionización positiva) m/z: 196,9 (M+Na⁺);
(ESI, ionización negativa) m/z: 172,8 (M-1).

Etapa 2) 3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanoato de bencilo

20 A una solución de ácido 3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanoico (1 g, 5,7 mmol) y TEA (0,863 g, 8,55 mmol, Shantou Xilong chemical factory) en 50 ml de CH₂Cl₂, se añadió BnBr (0,98 g, 5,7 mmol, Aldrich) con una jeringa a 0 °C. Tras agitar a TA durante una noche, se inactivó la mezcla de reacción con 20 ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 20:1 (v/v)), dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (270 mg, 18,6 %).

25 MS (ESI, ionización positiva) m/z: 287,0 (M+23);
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,42 -1,79 (m, 6H), 2,65-2,68 (t, 2H), 3,48-3,80 (dd, J = 12,8 Hz, 2H), 3,71-4,01 (dd, J = 12 Hz, 2H), 4,61(d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,71-7,36 (m, 5H).

Etapa 3) 1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)ciclopropanol

30 A una mezcla de 3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanoato de bencilo (150 mg, 0,568 mmol) en 2 ml de THF, se añadió Ti(Oi-Pr)₄ (0,18 ml, 0,568 mmol, d = 0,955 g/l, Ardrich) con una jeringa bajo atmósfera de nitrógeno a TA. Tras agitar a 18 °C durante 30 min, se añadió EtMgBr (0,48 ml, 1,42 mmol, solución en éter 3 M, Aldrich) con una bomba de jeringa durante 2 horas. Se inactivó la reacción con 5 ml de agua, una vez que el 3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanoato de bencilo se hubo consumido por completo (monitoreado mediante TLC). Se filtró la mezcla a través de un lecho corto de Celite y se extrajo la materia filtrada con acetato de etilo (30 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 10:1 (v/v)), proporcionando 1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)ciclopropanol en forma de un aceite incoloro (60 mg, 57 %).

35 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,46 (m, 2H), 0,75-0,88 (d, 2H), 1,55-1,83 (m, 6H), 1,87-1,90 (m, 2H), 3,55 (c, 1H), 3,69 (c, 1H), 3,88 (t, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,66 (s, 1H).

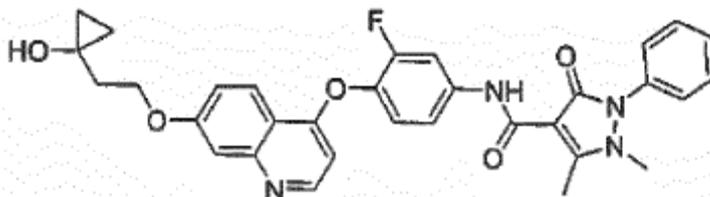
Etapa 4) 1-(2-hidroxietil)ciclopropanol

45 A una mezcla de 1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)ciclopropanol (380 mg, 2,04 mmol) en 20 ml de metanol, se añadió PPTS (51 mg, 0,204 mmol, Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante una noche, luego se trató con 10 ml de agua. Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (20 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 10:1 (v/v)), dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (170 mg, 81,7 %).

50 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,55 (t, 2H), 0,85 (t, 2H), 1,85 (t, 2H), 4,02 (t, 2H).

Etapa 5) Metanosulfonato de 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo

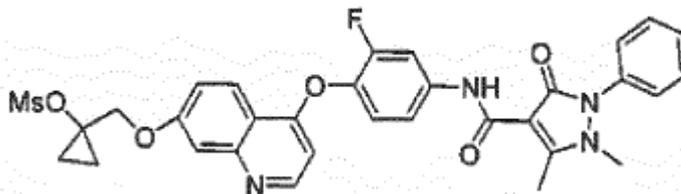
Se agitó una mezcla de 1-(2-hidroxietil)ciclopropanol (86 mg, 0,843 mmol) y trietilamina (136 mg, 1,35 mmol, Shantou Xilong chemical factory) en 10 ml de diclorometano a -10 °C durante 30 min. A continuación, se añadió cloruro de metanosulfonilo (106 mg, 0,927 mmol, Shanghai Haiqu chemical Ltd.) con una jeringa. Se agitó la reacción a -10 °C durante 1 h a TA y luego se inactivó con 1 ml agua con hielo. Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (20 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando metanosulfonato de 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo en forma de un aceite amarillo (que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional).

Etapa 6) N-(3-fluoro-4-(7-(2-(1-hidroxiciclopropil)etoxi)quinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

A una mezcla de N-(3-fluoro-4-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (204 mg, 0,421 mmol) y metanosulfonato de 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo (152 mg, 0,843 mmol) en 8 ml de DMA, se añadió carbonato de cesio (1,37 g, 4,2 mmol, Aladdin). Tras agitar a 40 °C durante 1 día, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se cromatografió el residuo con una columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH 50:1 (v/v)), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg, 25 %).

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 569,1 (M+1); LC-MS Tr: 3,948 min;

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57 (d, J = 8 Hz, 2H), 0,86 (d, J = 8 Hz, 2H), 2,14 (t, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,43 (t, 2H), 6,41 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,26-7,35 (m, 1H), 7,37-7,38 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,90-7,93 (dd, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 10,89 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 5N-(3-fluoro-4-(7-((1-ciclopropil-metanosulfonato-1-il)metoxil)quinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamidaEtapa 1) 2-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acetato de etilo

A una mezcla de 2-hidroxiacetato de etilo (2 g, 20 mmol, TCI) y 3,4-dihidro-2H-pirano (3,2 g, 40 mmol, Alfa) en 40 ml de CH₂Cl₂, se añadió PPTS (500 mg, 2 mmol, Aldrich) en porciones a TA. Se agitó la mezcla a TA durante 4 horas.

A continuación, se lavó la mezcla de reacción con salmuera, y se separó la capa orgánica y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 20:1 (v/v)), dando el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (3,01 g, 81 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,25-1,32 (m, 3H), 1,55-1,63 (m, 3H), 1,69-1,88 (m, 3H), 3,50-3,53 (m, 1H), 3,82-3,88 (m, 1H), 4,18-4,23 (m, 4H), 4,73 (t, J = 3,2 Hz, 1H).

Etapa 2) 1-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)ciclopropanol

A una mezcla de 2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acetato de etilo (1 g, 5,3 mmol) y Ti(O-iPr)₄ (1,06 ml, 3,5 mmol, Aldrich) en 18 ml de THF bajo atmósfera de N₂, se añadió EtMgBr (4,5 ml, 13,25 mmol, solución en éter 3 M, Aldrich) gota a gota durante 2 horas, y se tuvo que mantener la temperatura a 15-20 °C. Tras agitar durante 2 horas, e inactivarse la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de NH₄Cl a 0 °C, se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo

mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 20:1 (v/v)), proporcionando 1-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)ciclopropanol en forma de un aceite incoloro (500 mg, 55 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,51-0,67 (m, 2H), 0,77-0,85 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 4H), 1,74-1,87 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 2H), 3,81 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,93-3,98 (m, 2H), 4,64-4,66 (m, 1H).

5

Etapa 3) 1-(hidroximetil)ciclopropanol

A una mezcla de 1-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)ciclopropanol (420 mg, 2,44 mmol) en 30 ml de MeOH, se añadió PPTS (61 mg, 0,244 mmol, Aldrich) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante una noche, y luego se concentró y se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1:2 (v/v)), proporcionando 1-(hidroximetil)-ciclopropanol en forma de un aceite incoloro (209 mg, 99 %).

10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,56 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 0,82 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,62 (s, 2H).

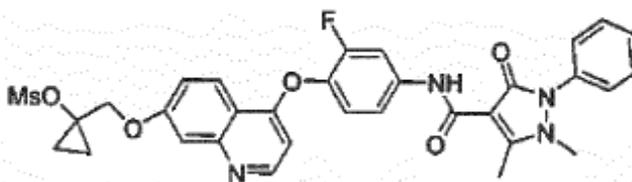
Etapa 4) (1-(metilsulfonilo)ciclopropil)metil metanosulfonato

15

A una mezcla de 1-(hidroximetil)ciclopropanol (100 mg, 1,14 mmol) y TEA (202 mg, 1,82 mmol, Shantou Xilong chemical factory) en 20 ml de CH_2Cl_2 seco bajo atmósfera de N_2 , se añadió MsCl (156 mg, 1,32 mmol, Shanghai Haiqu chemical Ltd.) gota a gota con una jeringa a -10 °C. Tras agitar durante 4 horas a -10 °C, se lavó la mezcla con agua con hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, dando el compuesto deseado en forma de un aceite amarillo pálido (139 mg, 50 %).

20

Etapa 5) N-(3-fluoro-4-(7-((1-ciclopropil-metanosulfonato-1-il)metoxil)-quinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida



25

A una mezcla de metanosulfonato de (1-(metilsulfonilo)ciclopropil)metilo (122 mg, 0,5 mmol) y N-(4-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,5-dihidro-2,3-dimetil-5-oxo-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida (306 mg, 0,57 mmol) en 3 ml de DMA bajo atmósfera de N_2 , se añadió Cs_2CO_3 (926 mg, 2,84 mmol, Aladdin) a TA. Se agitó la mezcla a TA durante una noche, y luego se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 5:1 (v/v)), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (200 mg, 55 %). MS (ESI, ionización positiva) m/z: 633,1 (M+1); LC-MS Tr: 4,178 min;

30

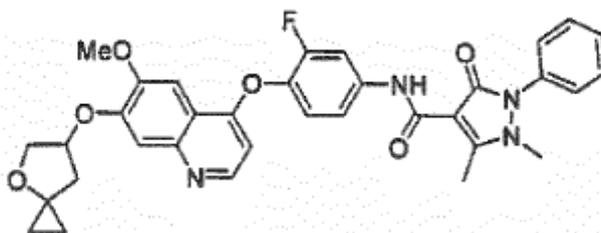
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,54 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,43 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,36-7,40 (dd, $J = 0,2$ Hz, 3H), 7,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,90-7,94 (dd, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H).

35

Ejemplo 6

N-(4-(7-(4-oxaespiro[2,4]heptan-6-iloxi)-6-metoxil-quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida

40



Etapa 1) 4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-dihidrofuran-2(3H)-ona

A una mezcla de 4-hidroxi-dihidrofuran-2(3H)-ona (10 g, 0,1 mol, Alfa) y dihidropirano (12,5 g, 0,15 mol, Alfa) en 250 ml de CH_2Cl_2 seco, se añadió PPTS (2,5 g 0,01 mol), y se agitó la mezcla de reacción a TA durante una noche. Se lavó la mezcla de reacción con salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 3), y se secaron las fases orgánicas

45

combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/n-Hexano 3:1 (v/v)), dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (15,6 g, 68 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,63-1,84 (m, 6H), 2,54-2,79 (m, 2H), 3,52-3,55 (dd, J = 12 Hz, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 4,31-4,47 (m, 2H), 4,57-4,59 (t, J = 4 Hz, 2H).

Etapa 2) 1-(3-hidroxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propil)ciclopropanol

A una solución de 4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-dihidrofuran-2(3H)-ona (2,23 g, 12 mmol) y Ti(Oi-Pr)₄ (0,68 g, 2,4 mmol, Aldrich) en 40 ml de THF seco a 15 °C bajo atmósfera de N₂, se añadió EtMgBr (30 mmol, 10 ml, solución en éter 3 M, Aldrich) gota a gota con una bomba de jeringa durante 2 horas. Se mantuvo siempre la temperatura de la reacción por debajo de 20 °C. Tras agitar durante 2 horas, se inactivó la mezcla de reacción con 30 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano 1:1 (v/v)), proporcionando 1-(3-hidroxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propil)ciclopropanol en forma de un aceite amarillo (1,92 g, 73 %).²

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,40-0,53 (m, 2H), 0,71-0,83 (m, 2H), 1,53-1,67 (m, 5H), 1,81-1,96 (m, 3H), 3,49-3,72 (m, 3H), 3,98-4,11 (m, 2H), 4,64-4,73 (m, 1H).

Etapa 3) metanosulfonato 3-(1-hidroxiciclopropil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propilo

A una mezcla de 1-(3-hidroxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propil)ciclopropanol (1,0 g, 4,63 mmol) y trietilamina (1 ml, 7,4 mmol, Shantou Xilong chemical factory) en 30 ml de CH₂Cl₂ a 0 °C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,64 g, 5,6 mmol, Shanghai Haiqu chemical Ltd.) con una jeringa. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h y luego se inactivó con 5 ml de agua con hielo. Se extrajo la mezcla resultante con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando metanosulfonato de 3-(1-hidroxiciclopropil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propilo en forma de un aceite amarillo (que se usó en la siguiente etapa de inmediato sin purificación adicional).

Etapa 4) 6-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-4-oxaespiro[2,4]heptano

Se agitó una mezcla de metanosulfonato de 3-(1-hidroxiciclopropil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propilo (1,3 g, 4,63 mmol) y NaH (0,15 g, 6 mmol, Aldrich) en 20 ml de THF a TA durante 4 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con 5 ml de metanol. Se diluyó la mezcla con 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1:10 (v/v)), dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (380 mg, 42 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,45-0,63 (dd, J = 4,8 Hz, 2H), 0,81-0,93 (dd, J = 4,8 Hz, 2H), 1,56-2,29 (m, 8H), 3,54 (s, 4H), 3,87-4,03 (m, 3H), 4,60-4,66 (m, 2H).

Etapa 5) 6-hidroxi-4-oxaespiro[2,4]heptano

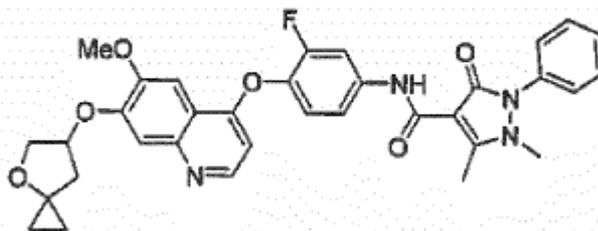
Se agitó una mezcla de 6-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-4-oxaespiro[2,4]heptano (1,03 g, 5,2 mmol) y PPTS (0,26 g, 1,0 mmol, Aldrich) en metanol (40 ml) a 40 °C durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío, y se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1:5 (v/v)), proporcionando 6-hidroxi-4-oxaespiro[2,4]heptano en forma de un aceite incoloro (570 mg, 97 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,47-0,65 (m, 2H), 0,81-0,96 (m, 2H), 1,89-2,35 (m, 2H), 3,80-3,96 (m, 2H), 4,59 (s, 1H).

Etapa 6) (4-oxaespiro[2,4]heptan-6-il)metanosulfonato

A una mezcla de 6-hidroxi-4-oxaespiro[2,4]heptano (100 mg, 0,88 mmol) y trietilamina (150 mg, 1,5 mmol, Shantou Xilong chemical factory) en 5 ml de diclorometano a 0 °C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (130 mg, 1 mmol, Shanghai Haiqu chemical Ltd.) con una jeringa. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h y se inactivó con 5 ml de agua con hielo. Se extrajo la mezcla resultante con CH₂Cl₂ (20 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (168 mg, 100 %).

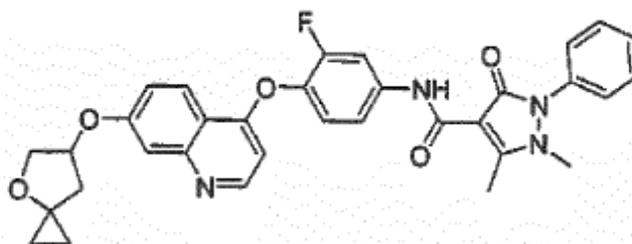
Etapa 7) *N*-(4-(7-(4-oxaspiro[2,4]heptan-6-iloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



- 5 A una mezcla de (4-oxaspiro[2,4]heptan-6-il)metanosulfonato (168 mg, 0,877 mmol) y *N*-(4-(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (300 mg, 0,584 mmol) en 5 ml de *N,N*-dimetilacetamida, se añadió carbonato de cesio (893 mg, 2,74 mmol, Aladdin). Tras agitar a TA durante 4 horas, se calentó la reacción hasta 40 ° C y se agitó durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se cromatografió con una columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano 5:1 (v/v)), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (65 mg, 18 %).
- 10 MS (ESI, ionización positiva) m/z: 611,1 [M+1]; LC-MS Tr: 4,10 min;
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,56-0,71 (m, 2H), 0,81-1,02 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,21 (m, 2H), 5,24 (t, J = 4 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,15-7,60 (m, 9H), 7,90-7,94 (m, 1H), 8,48 (d, J = 4 Hz, 1H), 10,89 (s, 1H).

15 Ejemplo 7

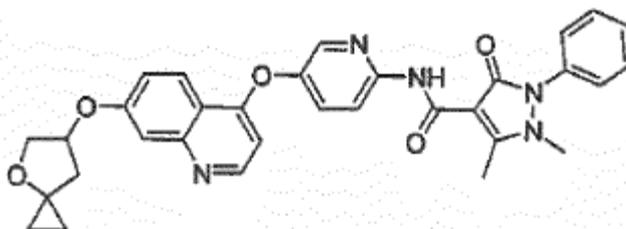
N-(4-(7-(4-oxaspiro[2,4]heptan-6-iloxi)quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 usando (4-oxaspiro[2,4]heptan-6-il)metanosulfonato (220 mg, 1,14 mmol), *N*-(4-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (300 mg, 0,62 mmol), y carbonato de cesio (450 mg, 2,4 mmol, Aladdin) en DMA (6 ml). El compuesto del título se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano 5:1 (v/v)), y se obtuvo en forma de un sólido blanco (68 mg, 19 %).
- 25 MS (ESI, ionización positiva) m/z: 581,1 [M+1]; LC-MS Tr: 4,255 min;
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,54-0,72 (m, 2H), 0,88-1,07 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 4,22 (m, 2H), 5,26 (m, 1H), 6,46 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,18-7,63 (m, 9H), 7,96 (m, 1H), 8,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 4 Hz, 1H), 10,92 (s, 1H).

30 Ejemplo 8

N-(5-(7-(4-oxaspiro[2,4]heptan-6-iloxi)quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



- 35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 usando (4-oxaspiro[2,4]heptan-6-il)metanosulfonato (220 mg, 1,14 mmol), *N*-(5-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-

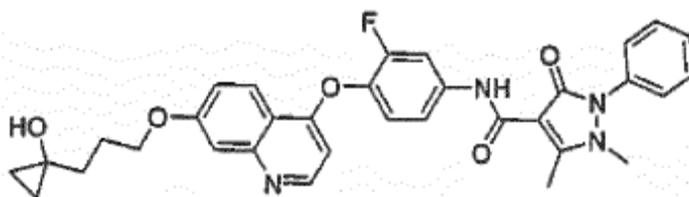
1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida (300 mg, 0,64 mmol) y carbonato de cesio (450 mg, 2,4 mmol, Aladdin) en DMA (6 ml). El compuesto del título se purificó con una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc), dando un sólido blanco (140 mg, 39 %).

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 564,1 [M+1]; LC-MS Tr: 4,007 min;

5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,59 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 2,25 (d, J = 14 Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,18 (m, 2H), 5,22 (t, J = 4 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,24-7,56 (m, 9H), 8,25 (m, 1H), 8,38 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 3 Hz, 1H), 11,26 (s, 1H).

10 Ejemplo de referencia 9

N-(3-fluoro-4-(7-(3-(1-hidroxipropil)propoxi)quinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida



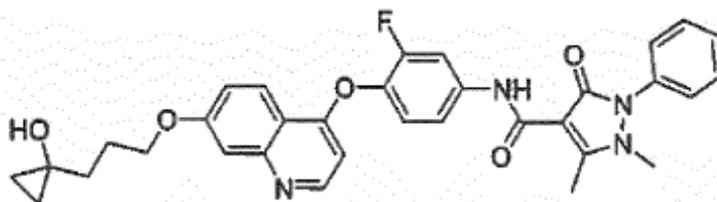
15 Etapa 1) 1-(3-hidroxipropil)ciclopropanol

A una mezcla de dihidrofuran-2(3H)-ona (2,0 g, 23 mmol, Alfa) y Ti(Oi-Pr)₄ (1,32 g, 4,6 mmol, Aldrich) en 80 ml de THF seco a 15 °C bajo atmósfera de N₂, se añadió EtMgBr (60 mmol, 20 ml, en solución en éter 3 M, Aldrich) con una bomba jeringa durante 3 horas. La temperatura se mantuvo siempre por debajo de 20 °C. Tras agitar durante 3 horas más, se inactivó la mezcla de reacción con 60 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo aceitoso de color naranja se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/n-Hexano 1:1 (v/v)), proporcionando 1-(3-hidroxipropil)ciclopropanol en forma de un aceite amarillo (2,5 g, 93 %).

25 Etapa 2) metanosulfonato de 3-(1-hidroxipropil)propilo

Se agitó una mezcla de 1-(3-hidroxipropil)ciclopropanol (140 mg, 1,2 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,1 mmol, Shantou Xilong chemical factory) en 8 ml de diclorometano a 0 °C durante 10 min. A la mezcla, se añadió cloruro de metanosulfonilo (180 mg, 1,6 mmol, Shanghai Haiqu chemical Ltd.) con una jeringa. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h y luego se inactivó con 2 ml de agua con hielo. Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando 3-(1-metanosulfonato de hidroxipropil)propilo en forma de un aceite amarillo.

35 Etapa 3) N-(3-fluoro-4-(7-(3-(1-hidroxipropil)propoxi)quinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida



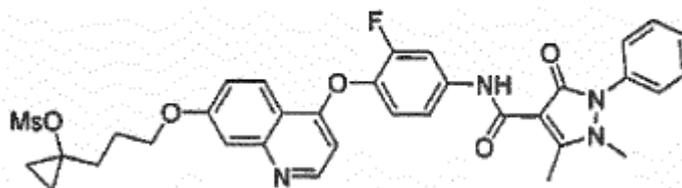
A una mezcla de metanosulfonato de 3-(1-hidroxipropil)propilo (240 mg, 1,2 mmol) y N-(4-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida (300 mg, 0,62 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilacetamida, se añadió carbonato de cesio (470 mg, 2,4 mmol, Aladdin). Tras agitar a TA durante 12 horas, se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C y se agitó durante 6 horas más. Se diluyó la mezcla de reacción con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y cromatografiaron con una columna de gel de sílice (EtOAc/n-Hexano 5:1 (v/v)), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (68 mg, 19 %).

15 MS (ESI, ionización positiva) m/z: 583,1 [M+1]; LC-MS Tr: 4,129 min;

45 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,51 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 1,81 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,24 (t, J = 8 Hz, 2H), 6,41 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,15-7,59 (m, 9H), 7,91 (m, 1H), 8,27 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4 Hz, 1H), 10,87 (s, 1H).

50

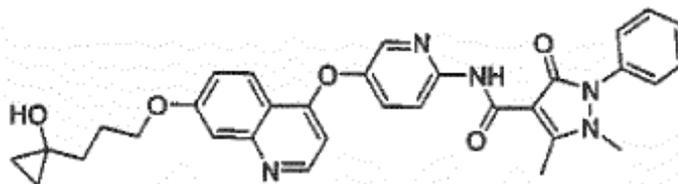
También se aisló *N*-(3-fluoro-4-(7-(3-(1-ciclopropil-metanosulfonato-1-il)propoxi)-quinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida de la reacción anterior:



5 MS (ESI, ionización positiva) *m/z*: 661,1 [M+1]; LC-MS Tr: 4,272 min;
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,787 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 2,11 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,22 (t, J = 6 Hz, 2H), 6,41 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,14-7,59 (m, 9H), 7,91 (m, 1H), 8,27 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5 Hz, 1H), 10,88 (s, 1H).

10 Ejemplo de referencia 10

N-(5-(7-(3-(1-hidroxiciclopropil)propoxi)quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida

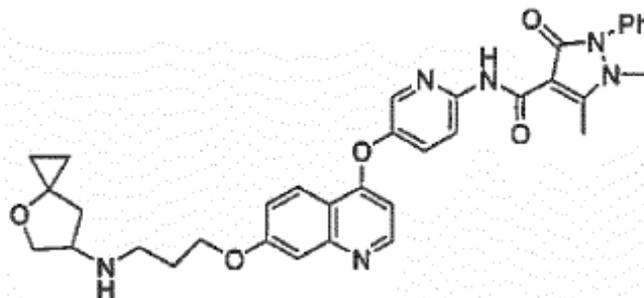


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, usando *N*-(5-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (277 mg, 0,593 mmol), Cs₂CO₃ (560 mg, 1,724 mmol, Aladdin) y metanosulfonato de 3-(1-hidroxiciclopropil)propilo (334 mg, 1,724 mmol) en DMA (10 ml). El compuesto del título se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂/CH₃OH/Et₃N 67:30:1:2 (v/v/v/v)), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (210 mg, 62,6 %).

20 MS (ESI, ionización positiva) *m/z*: 566 [M+1]; LC-MS Tr: 3,846 min;
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,49-0,52 (t, J = 6 Hz, 2H), 0,78-0,81 (t, J = 6 Hz, 2H), 1,26 (s, 2H), 1,79-1,83 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,13-2,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,23-4,26 (t, J = 6 Hz, 2H), 6,42-6,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,20-7,23 (c, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,37-7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,44-7,57 (m, 4H), 8,22-8,25 (m, 2H), 8,37-8,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,59-8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 11,26 (s, 1H).

Ejemplo 11

30 *N*-(5-(7-((4-oxaespиро[2,4]heptan-6-il)aminopropoxi)quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



Etapa 1) (4-oxaespиро[2,4]heptan-6-il)metanosulfonato

35 A una solución de 6-hidroxi-4-oxaespиро[2,4]heptano (200 mg, 1,75 mmol) y Et₃N (530,25 mg, 5,25 mmol) en CH₂Cl₂ seco (8 ml) a -10 °C, se añadió MsCl (401,7 mg, 3,5 mmol) gota a gota bajo atmósfera de N₂. Tras agitar durante 2

horas, se inactivó la reacción con agua con hielo (3 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

5 Etapa 2) (4-oxaespиро[2,4]heptan-6-il)aminopropanol

A una solución de (4-oxaespиро[2,4]heptan-6-il)metanosulfonato (336 mg, 1,75 mmol) en THF seco (3 ml), se añadió 3-aminopropan-1-ol (656,3 mg, 8,75 mmol, TCl). Se sometió la reacción a reflujo durante una noche. Se concentró la mezcla al vacío, dando un residuo marrón que se cromatógrafió con una columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH 8:1 (v/v)), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (280 mg, 93 %). MS (ESI, ionización positiva) m/z: 171,0 (M+1).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,45 (m, 1H), 0,54 (m, 1H), 0,88 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,83 (dd, J₁ = 4 Hz, J₂=16,8 Hz, 1H), 2,22 (dd, J₁ = 7,2 Hz, J₂ = 20 Hz, 1H), 2,40 (s, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,83 (t, 2H), 3,96 (dd, J₁ = 14,8 Hz, J₂=5,6 Hz, 1H).

15 Etapa 3) N-(4-oxaespиро[2,4]heptan-6-il)hidroxipropilamino-formiato *terc*-butílico

A una solución de (4-oxaespиро[2,4]heptan-6-il)aminopropanol (361,9 mg, 2,12 mmol) y Et₃N (535,3 mg, 5,3 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió (Boc)₂O (692 mg, 3,17 mmol). Se agitó la reacción durante una noche y luego se inactivó con agua (5 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con 20 ml de EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (555,8 mg, 97 %).

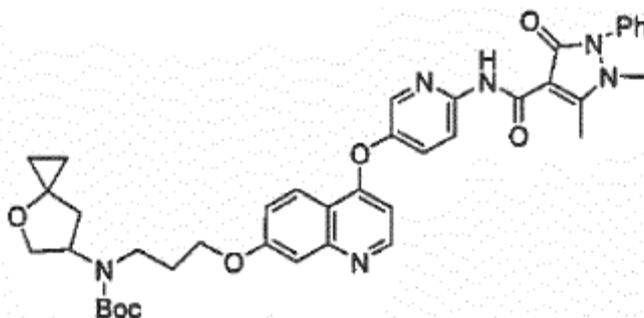
MS (ESI, ionización positiva) m/z: 272,0 (M+1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,45 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,78 (m, 1H), 0,93 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,75 (m, 3H), 2,13 (t, 4,5 2H), 3,42 (s, 2H), 3,59 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,76 (dd, J₁ = 5,6 Hz, J₂=14,8 Hz, 1H), 3,94 (dd, J₁ = 7,6 Hz, J₂=16,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H).

25 Etapa 4) metanosulfonato de N-(4-oxaespиро[2,4]heptan-6-il)-*terc*-butoxicarbonilamin)propilo

A una solución de N-(4-oxaespиро[2,4]heptan-6-il)hidroxipropilamin-formiato *terc*-butílico (278 mg, 1,03 mmol) y Et₃N (260 mg, 2,58 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) a -10 °C, se añadió MsCl (234,8 mg, 2,06 mmol) gota a gota bajo atmósfera de N₂. Tras agitar durante 2 horas, se inactivó la reacción con agua con hielo (3 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la capa acuosa con 15 ml de CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

35 Etapa 5) N-(5-(7-((N-(4-oxaespиро[2,4]heptan-6-il)-*terc*-butoxicarbonilamin) propoxi)quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida

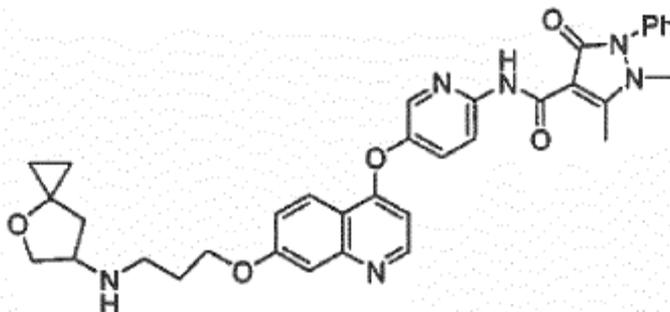


A una solución de N-(5-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida (200,6 mg, 0,44 mmol) y carbonato de cesio (684,6 mg, 2,1 mmol, Aladdin) en N,N-dimetilacetamida (1 ml), se añadió metanosulfonato de N-(4-oxaespиро[2,4]heptan-6-il)-*terc*-butoxicarbonilamin)propilo (0,63 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 ml). Tras agitar a 40 °C durante 2 días, se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se cromatógrafió el residuo con una columna de gel de sílice (n-hexano/EtOAc 1:4 (v/v)), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (200 mg, 62,5 %).

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 721,2 (M+1); LC-MS Tr: 4,669 min;

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,55 (m, 1H), 0,65 (m, 1H), 0,78 (m, 1H), 0,93 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 2,09 (m, 2H), 2,18 (m, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,78 (dd, J₁ = 5,6 Hz, J₂=14,8 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 6,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂=11,6 Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,51 (m, 4H), 8,23 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 11,26 (s, 1H).

Etapa 6) *N*-(5-(7-((4-oxaespиро[2.4]heptan-6-il)aminopropoxi)quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida

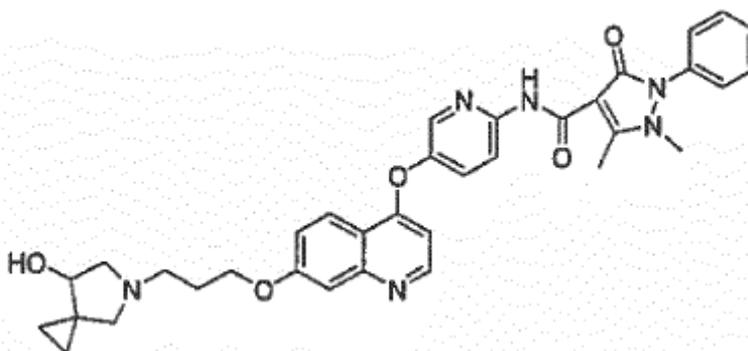


5 A una solución de *N*-(5-(7-((*N*-(4-oxaespиро[2,4]heptan-6-il)-*tert*-butoxicarbonilamin)propoxi)quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (50 mg, 0,069 mmol) en THF seco (2 ml), se añadió HCl/THF 2 M (8 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadieron 10 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ para inactivar la reacción. Se extrajo la mezcla con EtOAc (15 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió con una

10 columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH 5:1 (v/v)), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30 mg, 69 %).
MS (ESI, ionización positiva) m/z: 621,2 (M+1); LC-MS Tr: 3,192 min;
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,48 (m, 1H), 0,57 (m, 1H), 0,81 (m, 1H), 0,89 (m, 1H), 1,94 (dd, J₁ = 4 Hz, J₂ = 12 Hz, 1H), 2,12 (m, 2H), 2,24 (dd, J₁ = 7,2 Hz, J₂ = 20 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,63 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,75 (dd, J₁ = 3,6 Hz, J₂ = 12,4 Hz, 1H), 4,00 (dd, J₁ = 6,0 Hz, J₂ = 14,8 Hz, 1H), 4,24 (t, 2H), 6,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,4 Hz, J = 11,6 Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,51 (m, 4H), 8,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 11,26 (s, 1H).

Ejemplo 12

20 *N*-(5-(7-(3-(7-hidroxi-5-azaespиро[2,4]heptan-5-il)propoxi)quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



Etapa 1) 1-acetilciclopropanocarboxilato de etilo

25 A una solución de 3-oxobutanoato de etilo (26 g, 200 mmol) en acetona (500 ml), se añadió carbonato de potasio (82,8 g, 600 mmol), seguido de 1,2-dibromoetano (45,12 g, 240 mmol). Se sometió la reacción a reflujo durante 24 horas, luego se filtró la mezcla de reacción. Se concentró la materia filtrada al vacío, y se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano 1:50 (v/v)), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (18,7 g, 60 %).

30 MS (ESI, ionización positiva) m/z: 157 (M+1);
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,25-1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,45 (s, 4H), 2,45 (s, 3H), 4,18-4,20 (c, 2H).

Etapa 2) 1-(2-bromoacetil)ciclopropanocarboxilato de etilo

35 A un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió 1-acetilciclo-propanocarboxilato de etilo (15,6 g, 100 mmol) y NBS sólido (21,36 g, 120 mmol), seguido de ácido *p*-toluenosulfónico (1,9 g, 10 mmol). Tras agitar a TA durante 8 horas, se extrajo la mezcla de reacción con éter dietílico (200 ml) y se lavó con 80 ml de agua. A continuación, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante una

5 cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano 1:30(v/v)), dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (16,68 g, 71 %).

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 235,237 (M+1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,59-1,64 (m, 4H), 4,19-4,24 (c, J₁ = 14,4 Hz, J₂ = 7,2 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H).

Etapa 3) 5-((R)-α-metilbencil)-4,7-dioxo-5-azaespiro[2,4]heptano

10 A una solución de 1-(2-bromoacetil)ciclopropanocarboxilato de etilo (4,7 g, 20 mmol) en THF (60 ml), se añadieron (R)-α-metilbencilamina (2,9 g, 24 mmol) y Et₃N (4,04 g, 40 mmol). Tras agitar a TA durante 3 días, se concentró la mezcla de reacción al vacío, y se extrajo el residuo con acetato de etilo (50 ml x 2) y se lavó con agua (30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentró la materia filtrada al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (3,66 g, 80 %).

15 MS (ESI, ionización positiva) m/z: 230 (M+1);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,58 -1,60 (m, 4H), 1,62-1,63 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 3,49-3,53 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,83-3,88 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,80-5,82 (c, 1H), 7,26-7,39 (m, 5H).

Etapa 4) 5-((R)-α-metilbencil)-7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptano

20 A una suspensión de LiAlH₄ (0,995 g, 26,2 mmol) en THF (40 ml), se añadió una solución de 5-((R)-α-metilbencil)-4,7-dioxo-5-azaespiro[2,4]heptano (3,0 g, 13,1 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 horas, luego se calentó hasta 50 °C y se siguió la agitación durante 6 horas. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, y se añadieron acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). Se filtró la suspensión y se concentró la materia filtrada al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (2-butanol/n-hexano 1: 3 (v/v)), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,4 g, 85 %).

25 MS (ESI, ionización positiva) m/z: 218 (M+1).

Etapa 5) 7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptano

30 A una solución de 5-((R)-α-metilbencil)-7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptano (2,4 g, 11,1 mmol) en etanol (30 ml), se añadió la cantidad catalítica de Pd/C. A continuación, se agitó la suspensión bajo atmósfera de H₂ durante 3 horas. Se filtró la suspensión y se concentró la materia filtrada al vacío, proporcionando el compuesto deseado en forma de un aceite naranja claro (1,23 g, 98 %). El producto en bruto se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 MS (ESI, ionización positiva) m/z: 114 (M+1).

Etapa 6) 3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propanol

40 A una solución de 7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptano (1,23 g, 11,0 mmol) en THF (40 ml), se añadieron 3-bromo-propanol (2,3 g, 16,65 mmol) y Et₃N (2,24 g, 22,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 12 horas y luego se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc /CH₃OH/Et₃N 100: 50: 2 (v/v/v)), proporcionando el compuesto deseado en forma de un aceite naranja (1,14 g, 60 %).

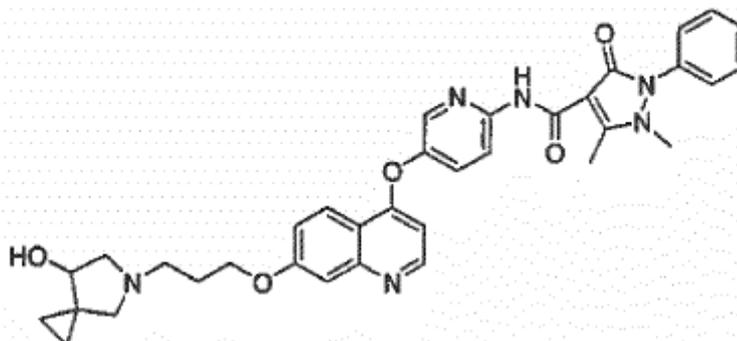
45 MS (ESI, ionización positiva) m/z: 172 (M+1); LC-MS Tr: 0,178 min;

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,59 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,70-0,72 (m, 1H), 0,87-0,92 (m, H), 1,68-1,74 (m, 2H), 2,39-2,41 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 2,70-2,74 (m, 2H), 2,84-2,87 (m, 2H), 2,88-2,92 (dd, J₁ = 10,4 Hz, J₂=4,8 Hz, 1H), 3,73 20-3,75 (m, 1H), 3,77-3,80 (t, J = 5,2 Hz, 2H);

Etapa 7) metanosulfonato de 3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propilo

50 A una solución de 3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propanol (1,14 g, 6,67 mmol) y Et₃N (1,35 g, 13,34 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml), se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,15 g, 10 mmol) gota a gota a 0 °C. A continuación, se agitó la reacción a 0 °C durante 3 horas. Se lavó la mezcla de reacción con agua fría (10 ml) y se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite naranja. El producto en bruto se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 8) *N*-(5-(7-(3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propoxi)quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida

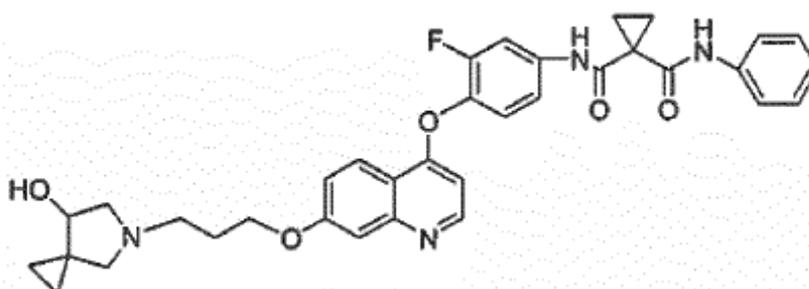


5 A una solución de *N*-(5-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (300 mg, 0,642 mmol) en DMA (3 ml), se añadieron metanosulfonato de 3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propilo (240 mg, 0,963 mmol) y Cs₂CO₃ (417 mg, 1,284 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 24 horas. Se retiró el disolvente y se dividió el residuo entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml) y CHCl₃ (30 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc /CH₃OH/Et₃N 100:15:1 (v/v/v)), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (259 mg, 65 %).

10 MS (ESI, ionización positiva) m/z: 621(M+1); LC-MS Tr: 3,209 min;
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,63 (m, 1H), 0,67 (m, 1H), 0,76-0,79 (m, 1H), 0,96-0,99 (m, 1H), 2,11-2,14 (m, 2H), 2,47-2,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,06-3,08 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,37 (s, 5H),
 15 3,76-3,77 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,23-4,24 (m, 2H), 6,42-6,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,20-7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36-7,38 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,47-7,49 (m, 5H), 7,53-7,57 (m, 2H), 8,22-8,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,37-8,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,58-8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 11,25 (s, 1H)

Ejemplo 13

20 *N*-(4-(7-(3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propoxi)quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida

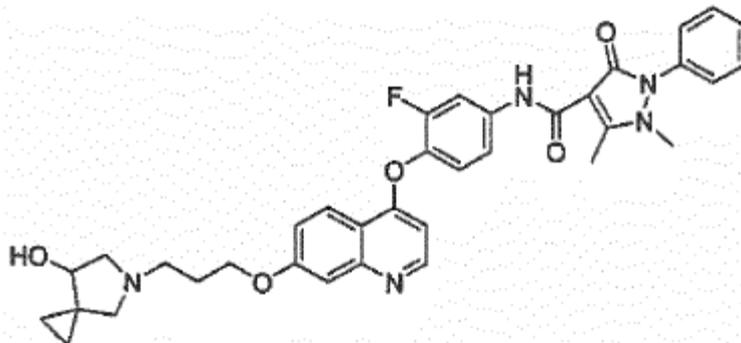


25 A una solución de *N*-(3-fluoro-4-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)fenil)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida (240 mg, 0,525 mmol) en DMA (3 ml), se añadieron metanosulfonato de 3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propilo (261 mg, 1,05 mmol) y Cs₂CO₃ (512 mg, 1,575 mmol). A continuación, se agitó la reacción a TA durante 24 horas. Se retiró el disolvente y se dividió el residuo entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y CHCl₃ (30 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/CH₃OH/Et₃N 100:15:1 (v/v/v)), proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (170 mg, 53 %).

30 MS (ESI, ionización positiva) m/z: 611 (M+1);
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,59-0,60 (m, 1H), 0,62-0,65 (m, 1H), 0,73-0,78 (m, 1H), 0,92-0,96 (m, 1H), 1,58-1,62 (c, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = 4,4 Hz, 2H), 1,81-1,94 (m, 2H), 2,05-2,88 (m, 2H), 2,38-2,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,68-2,73 (m, 2H), 2,81-2,85 (dd, J₁ = 4,8 Hz, J₂ = 4,4 Hz, 1H), 2,90-2,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,96-2,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,74-3,73 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,21-4,26 (m, 2H), 6,36-6,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,26-7,29 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,36-7,40 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,75-7,79 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H),
 35 8,24-8,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,56-8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 10,19 (s, 1H).

Ejemplo 14

N-(4-(7-(3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propoxi)quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



5

A una solución de *N*-(3-fluoro-4-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (200 mg, 0,413 mmol) en DMA (3 ml), se añadieron metanosulfonato de 3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propilo (154 mg, 0,619 mmol) y Cs₂CO₃ (268 mg, 0,826 mmol). A continuación, se agitó la reacción a TA durante 40 horas. Se retiró el disolvente y se dividió el residuo entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y CHCl₃ (25 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/CH₃OH/Et₃N 100:15:1 (v/v/v)), proporcionando un sólido de color amarillo pálido (192 mg, 73 %).

10

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 638 (M+1); LC-MS Tr: 3,140 min;

15

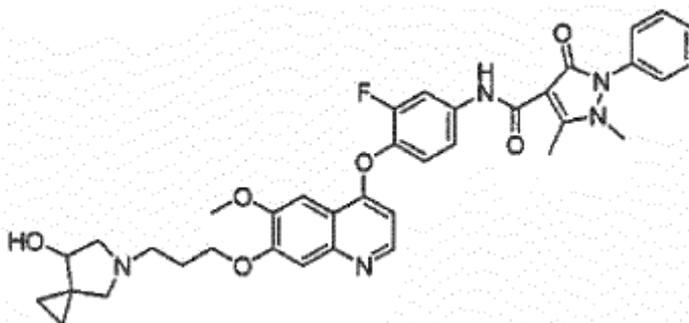
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,63-0,65 (m, 1H), 0,67-0,69 (m, 1H), 0,76-0,81 (m, 1H), 0,98-1,02 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 2H), 2,54-2,57 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,98-3,02 (dd, J₁ = 4,8 Hz, J₂ = 4,4 Hz, 1H), 3,08-3,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,12-3,14 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,79-3,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,21-4,25 (m, 2H), 6,40-6,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,14-7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,22 (dd, J₁ = 9,6 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,29-7,31 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,36-7,37 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,55-7,59 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 7,90-7,94 (dd, J₁ = 12,4 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 8,25-8,28 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,57-8,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 10,883 (s, 1H).

20

Ejemplo 15

25

N-(4-(7-(3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



30

A una solución de *N*-(3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (200 mg, 0,389 mmol) en DMA (2 ml), se añadió metanosulfonato de 3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propilo (193 mg, 0,778 mmol) y Cs₂CO₃ (379 mg, 1,167 mmol). A continuación, se agitó la reacción a TA durante 40 horas. Se retiró el disolvente y se dividió el residuo entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y CHCl₃ (30 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío y se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/CH₃OH/Et₃N 100:15:1 (v/v/v)), proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (171 mg, 66 %).

35

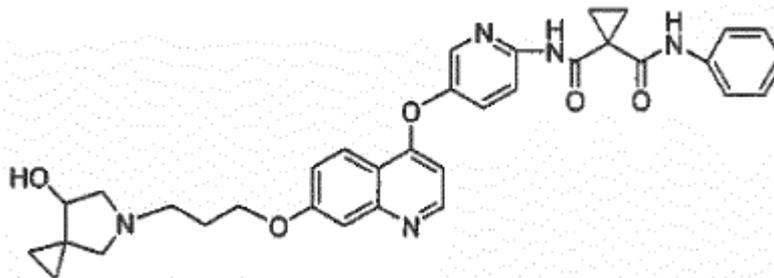
MS (ESI, ionización positiva) m/z: 668 (M+1); LC-MS Tr: 3,421 min;

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,72-0,77 (m, 2H), 0,82-0,85 (m, 1H), 1,08-1,12 (m, 1H), 2,35-2,38 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,83-2,86 (d, J = 6 Hz, 1H), 3,17-3,18 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,41-3,46 (t, J = 10 Hz, 2H), 3,86-3,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,30 (m, 2H), 6,43-6,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,15-7,19 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29-7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35-7,37 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 3H), 7,90-7,94 (dd, J₁ = 8,8 Hz,

$J_2=8,8$ Hz, 1H), 8,45-8,47 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 10,89 (s, 1H).

Ejemplo 16

5 *N*-(5-(7-(3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propoxi)quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida



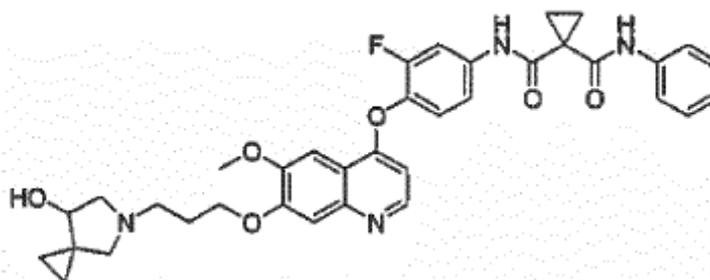
10 A una solución de *N*-(5-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida (110 mg, 0,25 mmol) en DMA (2 ml), se añadieron metanosulfonato de 3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propil (125 mg, 0,50 mmol) y Cs_2CO_3 (243 mg, 0,75 mmol). A continuación, se agitó la reacción a TA durante 24 horas. Se retiró el disolvente y se dividió el residuo entre solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y CHCl_3 (30 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró la materia filtrada al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Et}_3\text{N}$ 100:15:1 (v/v/v)), proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (110 mg, 75 %).

15 MS (ESI, ionización positiva) m/z : 594 (M+1);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,55 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,77 (m, 1H), 0,92-0,96 (m, 1H), 1,66-1,69 (c, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2=8,4$ Hz, $J_3=4,4$ Hz, $J_4=5,6$ Hz, 2H), 1,78-1,81 (c, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2=8,4$ Hz, $J_3=4,4$ Hz, $J_4=5,6$ Hz, 2H), 2,04-2,09 (m, 2H), 2,36-2,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,66-2,72 (m, 2H), 2,79-2,83 (dd, $J_1 = J_2=10$ Hz, $J_3 = J_4 = 4,8$ Hz, 1H), 2,87-2,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 2,93-2,95 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,73-3,74 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,19-4,25 (m, 2H), 6,38-6,40 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,11-7,15 (t, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=7,2$ Hz, 1H), 7,21-7,24 (dd, $J_1 = J_2 = 9,2$ Hz, $J_3 = J_4 = 2,8$ Hz, 1H), 7,31-7,35 (t, $J_1 = J_2 = 7,2$ Hz, 2H), 7,50-7,51 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,55-7,58 (m, 3H), 8,18-8,21 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,23-8,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,27-8,29 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,58-8,59 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H).

25 Ejemplo 17

N-(4-(7-(3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propoxi-metoxiquinolin-4-iloxil)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida



30 A una solución de *N*-(3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida (260 mg, 0,534 mmol) en DMA (3 ml), se añadieron metanosulfonato de 3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propilo (266 mg, 1,068 mmol) y Cs_2CO_3 (520 mg, 1,602 mmol). A continuación, se agitó la reacción a TA durante 2 días. Se retiró el disolvente y se dividió el residuo entre solución acuosa saturada de NaHCO_3 (15 ml) y CHCl_3 (30 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró la materia filtrada al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Et}_3\text{N}$ 100:15:1 (v/v/v)), proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (264 mg, 77 %).

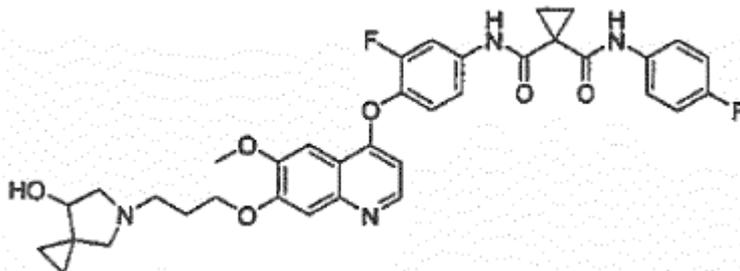
35 MS (ESI, ionización positiva) m/z : 641 (M+1); LC-MS Tr: 3,439 min;

40 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,61 (m, 2H), 0,75 (m, 1H), 0,96 (m, 1H), 1,59-1,62 (c, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2= 8$ Hz $J_3 = 4,4$ Hz, $J_4 = 5,2$ Hz, 2H), 1,81-1,84 (c, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, $J_3 = 4,4$ Hz, $J_4 = 5,2$ Hz, 2H), 2,07-2,15 (m, 2H), 2,36-2,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,64-2,73 (m, 2H), 2,76-2,80 (dd, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 9,2$ Hz, $J_3 = 4,4$ Hz, $J_4 = 4,8$ Hz, 1H), 2,92-2,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,99-3,02 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3,73-3,74 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,041 (s, 3H), 4,30-4,32 (m, 2H),

6,38-6,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,19-7,23 (t, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 8 Hz, 1H), 7,30-7,30 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,36-7,40 (t, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 7,6 Hz, 2H), 7,48-7,50 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,76-7,80 (dd, J₁ = J₂ = 12 Hz, J₃ = J₄ = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,45-8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 10,24 (s, 1H).

5 Ejemplo 18

N-(4-(7-(3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida



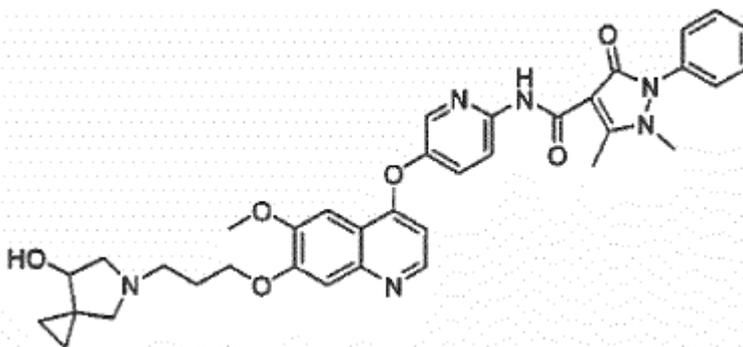
10 A una solución de *N*-(3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (240 mg, 0,475 mmol) en DMA (3 ml), se añadieron metanosulfonato de 3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propilo (236 mg, 0,95 mmol) y Cs₂CO₃ (463 mg, 1,425 mmol). A continuación, se agitó la reacción a TA durante 2 días. Se retiró el disolvente y se dividió el residuo entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml) y CHCl₃ (30 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró la materia filtrada al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/CH₃OH/Et₃N 100: 15: 1 (v/v/v)), proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (250 mg, 80 %).

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 659 (M+1);

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,58-0,66 (m, 2H), 0,74-0,78 (m, 1H), 0,95-1,00 (m, 1H), 1,62 1,65 (c, J₁ = 7,6 Hz, J₂ = 8,4 Hz, J₃ = 4,4 Hz, J₄ = 5,2 Hz, 2H), 1,79-1,82 (c, J₁ = 7,2 Hz, J₂ = 8,4 Hz, J₃ = 4,4 Hz, J₄ = 5,6 Hz, 2H), 2,05-2,16 (m, 2H), 2,39-2,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,68-2,77 (m, 2H), 2,80-2,83 (dd, J₁ = J₂ = 10 Hz, J₃ = J₄ = 4,8 Hz, 1H), 2,96-2,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,03-3,05 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,74-3,75 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,30-4,31 (m, 2H), 6,38-6,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,05-7,08 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,19-7,23 (t, J₁ = J₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,27-7,29 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,41-7,47 (c, J₁ = J₂ = 6,8 Hz, J₃ = J₄ = 4,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,75-7,78 (dd, J₁ = J₂ = 12 Hz, J₃ = J₄ = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,44-8,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H).

Ejemplo 19

30 *N*-(5-(7-(3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



35 A una solución de *N*-(5-(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (200 mg, 0,402 mmol) en DMA (4 ml), se añadieron metanosulfonato de 3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propilo (150 mg, 0,603 mmol) y Cs₂CO₃ (261 mg, 0,804 mmol). A continuación, se agitó la reacción a TA durante 24 horas. Se retiró el disolvente y se dividió el residuo entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y CHCl₃ (25 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró la materia filtrada al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/CH₃OH/Et₃N 100: 15: 1 (v/v/v)), proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (165 mg, 63 %).

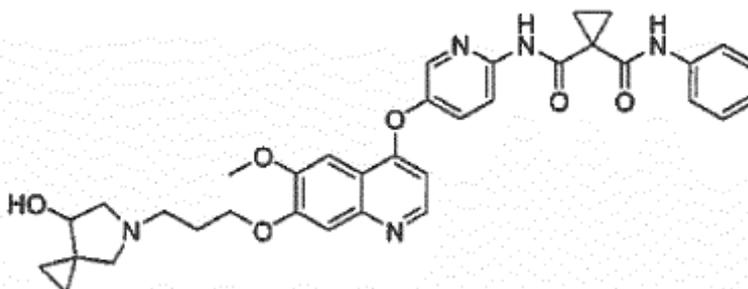
MS (ESI, ionización positiva) m/z: 651(M+1); LC-MS Tr: 3,296 min;

40 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,78 (m, 1H), 0,79 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,90 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,37 (m, 2H),

1,40 (s, 2H), 1,43 (s, 2H), 2,80 (d, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,29 (s, 1H), 6,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,36-7,39 (d, 2H), 7,46-7,57 (m, 6H), 8,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 11,28 (s, 1H).

5 Ejemplo 20

N-(5-(7-(3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida



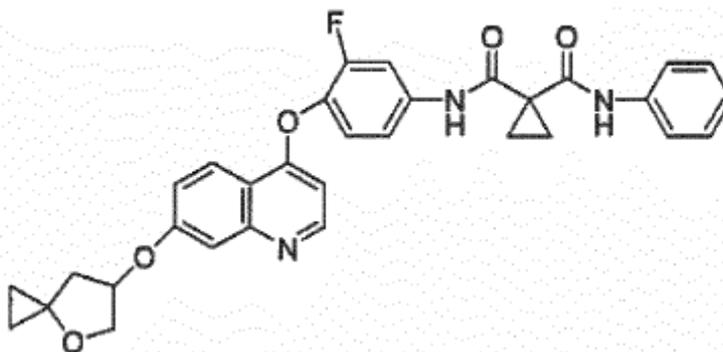
10 A una solución de *N*-(5-(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (300 mg, 0,640 mmol) en DMA (4 ml), se añadieron metanosulfonato de 3-(7-hidroxi-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)propilo (239 mg, 0,960 mmol) y Cs₂CO₃ (416 mg, 1,280 mmol). A continuación, se agitó la reacción a TA durante 48 horas. Se retiró el disolvente y se dividió el residuo entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y CHCl₃ (25 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró la materia filtrada al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/CH₃OH/Et₃N 100: 15: 1 (v/v/v)), proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (240 mg, 60 %).

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 624 (M+1);

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,71 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 3,12 (dd, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,82 (d, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,32 (m, 2H), 6,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,15 (t, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 7,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J₁ = J₂ = 9,2 Hz, J₃ = J₄ = 2,9 Hz, 1H), 7,37 (t, J₁ = J₂ = 7,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,56 (m, 4H), 8,30 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,49-8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H).

25 Ejemplo 21

N-(4-(7-(4-oxaespiro[2,4]heptan-6-iloxi)quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida



30 Etapa 1) ciclopropan-1,1-dicarboxilato de dietilo

A una solución de malonato de dietilo (3,2 g, 20 mmol) y carbonato de potasio anhidro en polvo (6,9 g, 50 mmol) en DMF (50,0 ml), se añadió 1,2-dibromoetano (4,136 g, 22 mmol). Tras agitar durante 2 horas, se añadió una cantidad catalítica de TBAI (0,738 g, 2,0 mmol) y se siguió agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el sólido con éter de dietilo 3 veces. Se diluyó la materia filtrada con agua (200 ml) y se extrajo con éter de dietilo (75 ml x 4). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 70 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se cromatografió el residuo con una columna corta de alúmina (EtOAc/*n*-hexano 1: 10 (v/v)), proporcionando el compuesto deseado en forma de un aceite amarillo (3,3 g, 88,7 %).

40 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (m, J = 6,8 Hz, 6H), 1,42 (m, 4H), 4,18 (m, 4H).

Etapa 2) Ácido 1-(etoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico

A una solución de ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietilo (4,77 g, 25,6 mmol) en etanol (40 ml), se añadió KOH (1,43 g, 25,6 mmol) en H₂O (8 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el etanol a presión reducida. Se neutralizó el residuo con HCl (6 ml, 5 mol/L), luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentró la materia filtrada al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,58 g, 88,4 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 4,25 (m, 2H).

10 Etapa 3) 1-(fenil-carbamoil)ciclopropano-carboxilato de etilo

A una solución de ácido 1-(etoxicarbonil)ciclopropano-carboxílico (7,4 g, 46,84 mmol) en CH₂Cl₂ seco (70 ml), se añadió HATU (35,62 g, 93,67 mmol) a 0 °C. Tras agitar durante 10 minutos, se añadió una solución de la anilina (8,71 g, 93,67 mmol) y Et₃N (9,48 g, 93,67 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 ml) y se siguió agitando la mezcla de reacción a 40 °C durante 24 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentró la materia filtrada al vacío. Se cromatógrafió el residuo con una columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano 1: 5 (v/v)), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (9,7 g, 89 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 6,68-6,71 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,57-7,60 (m, 2H), 10,88 (s, 1H).

20 Etapa 4) Ácido 1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico

A una solución de carboxilato de 1-(fenilcarbamoil)ciclopropano de etilo (13 g, 55,79 mmol) en etanol/THF (1/1, 100 ml), se añadió KOH (4,69 g, 83,69 mmol) en H₂O (8 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron el etanol y el THF a presión reducida. Se neutralizó el residuo con HCl (5 mol/l, 20 ml), y se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentró la materia filtrada al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10,1 g, 88,6 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,77 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,3-7,34 (m, 2H), 7,53-7,55 (m, 2H), 10,61 (s, 1H).

30 Etapa 5) N-(4-(7-(benciloxi)quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida

A una solución de ácido 1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (1,14 g, 5,6 mmol) en CH₂Cl₂ seco (8 ml), se añadió HATU (2,11 g, 5,6 mmol) a 0 °C. Tras agitar durante 10 minutos, se añadió una solución de la 4-(7-(benciloxi)quinolin-4-iloxi)-3-fluorobencenamida (1,0 g, 2,8 mmol) y Et₃N (0,7 g, 6,9 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 24 horas, se inactivó con agua (10 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentró la materia filtrada al vacío. Se cromatógrafió el residuo con una columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano 1:1 (v/v)), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,3 g, 85 %).

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 548 (M+1); LC-MS Tr: 4,595 min;

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,60 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,45 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,34-7,57 (m, 10H), 7,78-7,81 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,30 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 10,29 (s, 1H).

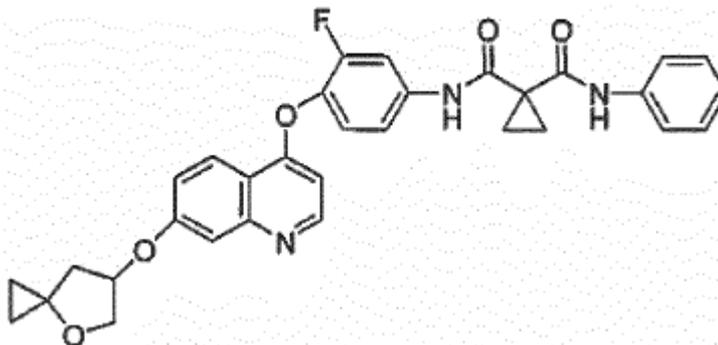
45 Etapa 6) N-(4-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida

Se agitó una solución de N-(4-(7-(benciloxi)quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N-fenil-ciclopropano-1,1-dicarboxamida (0,7 g, 1,28 mmol) y Pd/C (0,8 g) en metanol (20 ml) bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 1,5 horas, luego se filtró la mezcla de reacción y se lavó con metanol (3 x 10 ml). Se concentró el disolvente orgánico combinado al vacío, dando N-(5-(7-hidroxi-quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida en forma de un sólido blanco (0,53 g, 90,6 %).

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 457 (M+1); LC-MS Tr: 3,936 min;

RMN de ¹H (400 MHz, MeOD): δ 1,66 (s, 1H), 6,81 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,41-7,48 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 6 Hz, 1H).

Etapa 7) *N*-(4-(7-(4-oxaespиро[2,4]heptan-6-iloxi)quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida



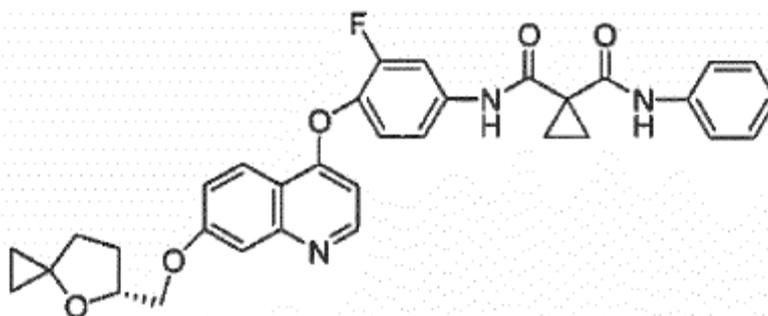
A una mezcla de (4-oxaespиро[2,4]heptan-6-il)metanosulfonato (168 mg, 0,877 mmol, del Ejemplo 6) y *N*-(4-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (300 mg, 0,584 mmol) en 5 ml de *N,N*-dimetilacetamida, se añadió carbonato de cesio (893 mg, 2,74 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 36 horas, se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C y se siguió agitando durante 8 horas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se cromatografió el residuo con una columna de gel de sílice (EtOAc/*n*-hexano 1:1 (v/v)), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (65 mg, 18 %).

MS (ESI, ionización positiva) *m/z*: 554,1(M+1); LC-MS Tr: 4,354 min;

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,53 (m, 1H), 0,65 (m, 1H), 0,89 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 6,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H).

Ejemplo 22

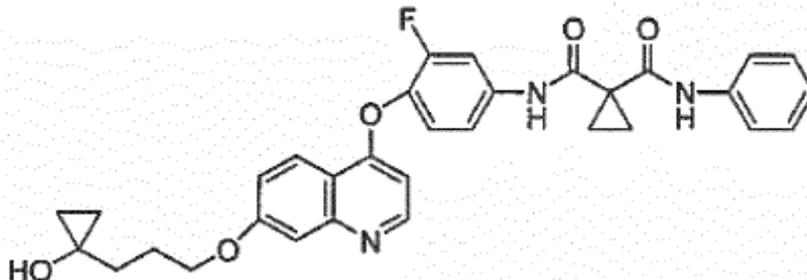
N-(4-(7-(((5*R*)-4-oxaespиро[2,4]heptan-5-il)metoxi)quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida



A una mezcla de metanosulfonato de ((5*S*)-4-oxaespиро[2,4]heptan-5-il)metilo (181,2 mg, 0,877 mmol, del Ejemplo 2) y *N*-(4-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida (300 mg, 0,656 mmol) en 5 ml de *N,N*-dimetilacetamida, se añadió carbonato de cesio (893 mg, 2,74 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 36 horas, se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C y se agitó durante 8 horas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se cromatografió el residuo con una columna de gel de sílice (EtOAc/*n*-hexano 1:1 (v/v)), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (234 mg, 63 %).

MS (ESI, ionización positiva) *m/z*: 568,2 (M+1); LC-MS Tr: 4,364 min;

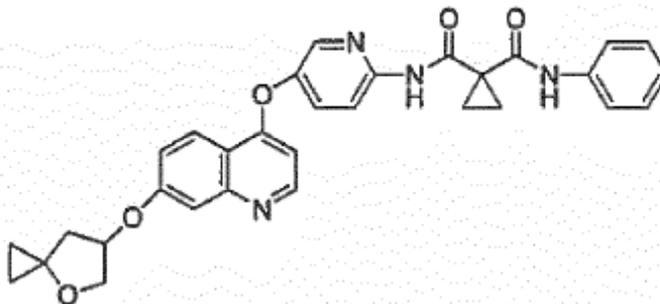
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,56 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 10,18 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 23*N*-(4-(7-(3-(1-hidroxiciclopropil)propoxi)quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida

5 A una mezcla de metanosulfonato de 3-(1-hidroxiciclopropil)propilo (170,7 mg, 0,877 mmol, del Ejemplo 9) y *N*-(4-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (300 mg, 0,656 mmol) en 5 ml de *N,N*-dimetilacetamida, se añadió carbonato de cesio (893 mg, 2,74 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 36 horas, se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C durante 8 horas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se cromatografió el residuo con una columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano 4:1 (v/v)), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (364,1 mg, 74 %).

10 MS (ESI, ionización positiva) m/z: 556,2 (M+1); LC-MS Tr: 4,110 min;
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,51 (s, 2H), 0,79 (s, 2H), 1,25 (s, 2H), 1,81 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 4,24 (m, 2H), 6,38 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,46 (m, 1H), 7,77 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 10,18 (s, 1H).

15

Ejemplo 24*N*-(5-(7-(4-oxaespиро[2,4]heptan-6-iloxi)quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamidaEtapa 1) *N*-(5-(7-(benciloxi)quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, etapa 5, usando ácido 1-(fenilcarbamoyl)ciclopropanocarboxílico (1,14 g, 5,6 mmol), HATU (2,11 g, 5,6 mmol), 5-(7-(benciloxi)quinolin-4-iloxi)piridin-2-amina (960 mg, 2,8 mmol) y DBU (868 mg, 7,0 mmol) en DCM en seco (50 ml). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (1,22 g, 82 %).

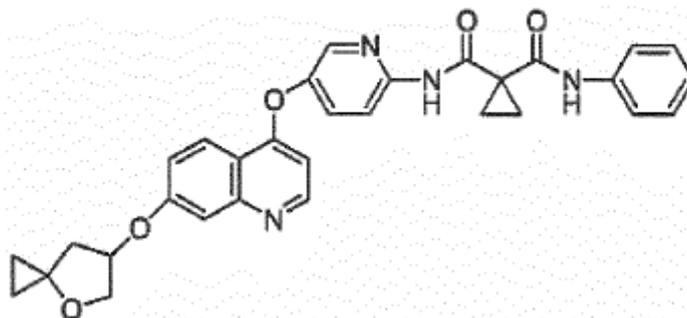
30 MS (ESI, ionización positiva) m/z: 531,1(M+1); LC-MS Tr: 4,583 min;
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,67 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,41 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,51 (m, 3H), 8,24 (m, 2H), 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

Etapa 2) *N*-(5-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida

35 Se agitó una solución de *N*-(5-(7-(benciloxi)quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida (1,22 g, 2,3 mmol) y Pd/C (1,2 g) en metanol (30 ml) bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se filtró la mezcla de reacción y se lavó con metanol (10 ml x 3). Se concentró el disolvente concentrado al vacío, dando *N*-(5-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-*N*-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida en forma de un sólido blanco

40 (910,8 mg, 90 %).

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 441,2(M+1); LC-MS Tr: 3,508 min;
 RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,69 (m, 4H), 6,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,56 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 8,29 (m, 3H), 8,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H).

Etapa 3) *N*-(5-(7-(4-oxaespiro[2,4]heptan-6-iloxi)quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida

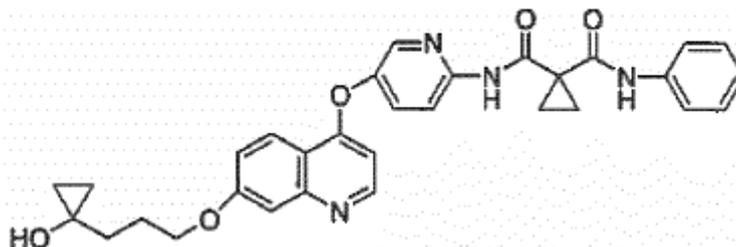
5 A una mezcla de (4-oxaespiro[2,4]heptan-6-il)metanosulfonato (168 mg, 0,877 mmol) y *N*-(5-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (300 mg, 0,682 mmol) en 5 ml de *N,N*-dimetilacetamida, se añadió carbonato de cesio (893 mg, 2,74 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 36 horas, se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C durante 8 horas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se cromatografió el residuo con una columna de gel de sílice (EtOAc/*n*-hexano 2:1 (v/v)), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (73 mg, 20 %).

10 MS (ESI, ionización positiva) *m/z*: 537,1 (M+1); LC-MS Tr: 4,429 min;

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,60 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 5,23 (m, 1H), 6,42 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,58 (m, 3H), 8,24 (m, 2H), 8,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H).

15 Ejemplo de referencia 25

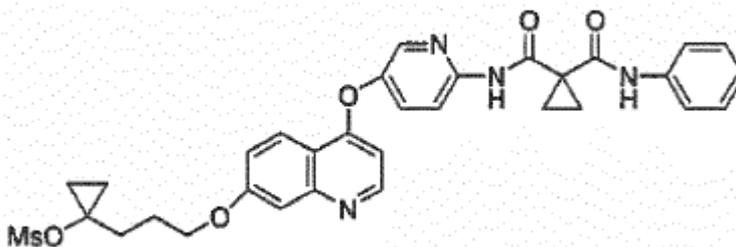
N-(5-(7-(3-(1-hidroxiciclopropil)propoxi)quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, usando *N*-(5-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-*N*-fenil-ciclopropano-1,1-dicarboxamida (300 mg, 0,682 mmol), metanosulfonato de 3-(1-hidroxiciclopropil)-propilo (155 mg, 0,80 mmol) y Cs₂CO₃ (668 mg, 2,05 mmol) en 3 ml de DMA. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/*n*-hexano 3:1 (v/v)), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (238,5 mg, 65 %).

25 MS (ESI, ionización positiva) *m/z*: 539,2 (M+1); LC-MS Tr: 4,156 min;

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,51 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 6,42 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (m, 3H), 8,24 (m, 2H), 8,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H).



30

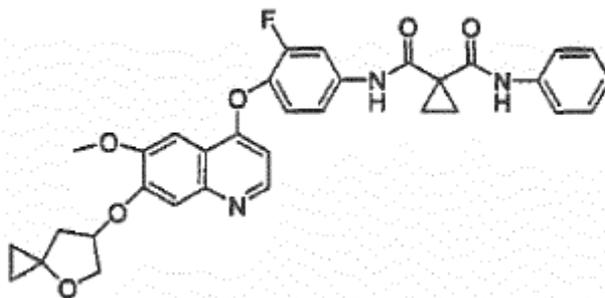
La separación cromatográfica también proporcionó *N*-(5-(7-(3-(1-ciclopropil-metanosulfonato-1-il)propoxi)quinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

MS (ESI, ionización positiva) *m/z*: 617,1 (M+1); LC-MS Tr: 4,491 min;

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,78 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 4,23 (m, 5 2H), 6,41 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,58 (m, 3H), 8,22 (m, 2H), 8,30 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,43 (s, 1H).

Ejemplo 26

10 *N*-(4-(7-(4-oxaspiro[2,4]heptan-6-iloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida



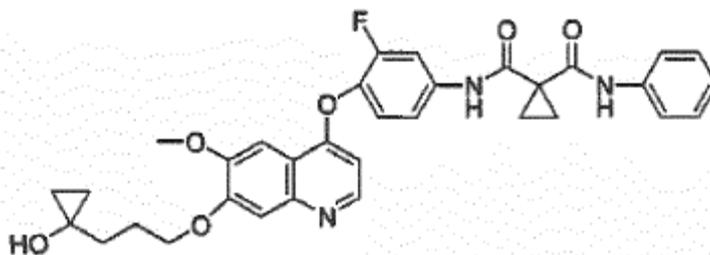
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24 usando (4-oxaspiro[2,4]heptan-6-il)metanosulfonato (138 mg, 0,72 mmol), *N*-(4-(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (300 mg, 0,616 mmol) y Cs_2CO_3 (602,5 mg, 1,848 mmol) en 3 ml de DMA. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano 2:1 (v/v)). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (186,7 mg, 52 %).

MS (ESI, ionización positiva) *m/z*: 583,9(M+1); LC-MS Tr: 4,432 min;

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,55 (m, 1H), 0,65 (m, 1H), 0,90 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,24 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 6,41 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,95 (m, 1H) 8,50 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 10,25 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 27

25 *N*-(4-(7-(3-(1-hidroxiciclopropil)propoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida



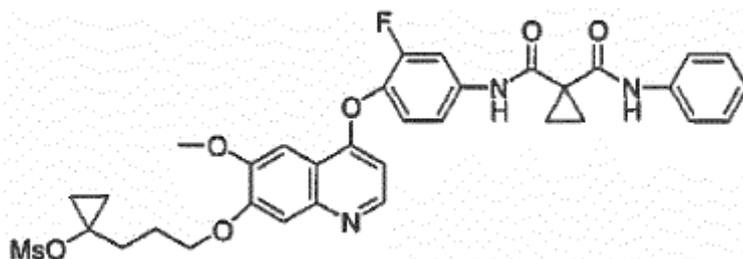
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, usando *N*-(4-(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (300 mg, 0,616 mmol), metanosulfonato de 3-(1-hidroxiciclopropil)propilo (155 mg, 0,80 mmol) y Cs_2CO_3 (602,5 mg, 1,848 mmol) en 3 ml de DMA. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano 6:1 (v/v)).

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (263 mg, 73 %).

MS (ESI, ionización positiva) *m/z*: 586,2 (M+1); LC-MS Tr: 4,244 min;

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,46 (s, 2H), 0,76 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 2,22 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,30 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 6,41 (m, 1H), 7,21-7,58 (m, 8H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 10,24 (s, 1H).

La *N*-(4-(7-(3-(1-ciclopropil-metanosulfonato-1-il)propoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

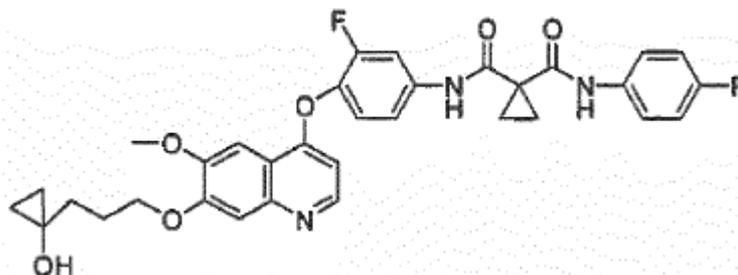


MS (ESI, ionización positiva) m/z: 664,2 (M+1); LC-MS Tr: 4,563 min;

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,78 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,28 (m, 2H), 6,41 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,79 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H).

Ejemplo 28

N-(4-(7-(3-(1-hidroxiciclopropil)propoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 usando N-(4-(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida (300 mg, 0,594 mmol), metanosulfonato de 3-(1-hidroxiciclopropil)propilo (155 mg, 0,80 mmol) y Cs_2CO_3 (581 mg, 1,782 mmol) en 3 ml de DMA. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano 6:1 (v/v)). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (247 mg, 69 %).

MS (ESI, ionización positiva) m/z: 604,2 (M+1); Tr: 4,240 min;

RMN de ^1H (400 MHz, EDCl_3): δ 0,46 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,31 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,46-7,79 (m, 5H), 8,19 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H).

ENSAYO BIOLÓGICO

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de las tirosina quinasas receptoras, tal como de la actividad relacionada con c-Met, KDR y/o IGF1R, y como agentes antitumorales en modelos animales de xenoinjerto se puede evaluar de la siguiente manera.

Ensayo de células MTT

Instrucciones de preparación: el MTT (bromuro de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) es soluble en agua (10 mg/ml) y etanol (20 mg/ml), y también es soluble en soluciones salinas tamponadas y medios de cultivo (5 mg/ml).

Solución de MTT: 5 mg/ml de MTT en PBS. La solución se debe esterilizar por filtración tras la adición de MTT. Disolvente de MTT: HCl 4 mM, Nondet P-40 (NP40) al 0,1 %, todo en isopropanol.

Procedimiento:

Ensayo corto en 96 pocillos: cada condición se realizó por triplicado o más.

1. DÍA UNO: se trata un matraz T-25 con tripsina y se añaden 5 ml de medio completo a las células tratadas con tripsina. Se centrifuga en un tubo Falcon de 15 ml estéril a 500 rpm en el rotor flotante (~ 400 x g) durante 5 min.
2. Se retiran los medios y se vuelven a suspender las células a 1,0 ml con medio completo.
3. Se cuentan y se registran las células por ml.

4. Se diluyen las células (cv = cv) a 75.000 células por ml. Se usan medios completos para diluir las células.
5. Se añaden 100 μ l de células (7.500 linfocitos totales) en cada pocillo y se incuban durante la noche.
6. DÍA DOS: células tratadas el día dos con inhibidores. El volumen final fue de 100 μ l por pocillo.
7. DÍA TRES: se añadieron 20 μ l de MTT a 5 mg/ml a cada pocillo. Se incluyó un conjunto de pocillos con MTT, pero sin células (control).
8. Se incubó durante 3,5 horas a 37 °C en campana de cultivo.
9. Se retiran los medios con cuidado.
10. Se añaden 150 μ l de disolvente de MTT.
11. Se cubren con papel de aluminio y se agitan las células en un agitador orbital durante 15 min.
12. Se lee la absorbancia a 590 nm con un filtro de referencia de 620 nm.

Ensayos de quinasa

Los ensayos de quinasa se pueden realizar mediante la medición de la incorporación de ATP marcado con γ - ^{33}P inmovilizado en la proteína básica de mielina (MBP). Se recubren placas blancas de 384 pocillos de unión elevada (Greiner) con MBP (Sigma n.º M-1891) mediante la incubación de 60 μ l/pocillo de 20 μ g/ml de MBP en solución salina tamponada con Tris (TBS; Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 138 mM, KCl 2,7 mM) durante 24 horas a 4 °C. Se lavan las placas 3 veces con 100 μ l de TBS. Las reacciones de quinasa se llevan a cabo en un volumen total de 34 μ l en tampón de quinasa (Hepes 5 mM, pH 7,6, NaCl 15 mM, gamma-globulina bovina al 0,01 % (Sigma n.º I-5506), MgCl_2 10 mM, DTT 1 mM, Triton X-100 al 0,02 %). Se realizan diluciones del compuesto en DMSO y se añaden a los pocillos de ensayo a una concentración final de DMSO del 1 %. Cada punto de datos se mide por duplicado, y se realizan al menos dos ensayos por duplicado para cada determinación del compuesto individual. Se añade enzima a concentraciones finales de 10 nM o 20 nM, por ejemplo. Se añade una mezcla de ATP sin marcar y ATP marcado con γ - ^{33}P para iniciar la reacción (2 x 10⁶ cpm de ATP marcado con γ - ^{33}P por pocillo (3000 Ci/mmol) y cualquier ATP sin marcar 10 μ M, normalmente. Las reacciones se llevan a cabo durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. Las placas se lavan 7 veces con TBS, seguido de la adición de 50 μ l/pocillo de líquido de centelleo (Wallac). Se leen las placas usando un contador Wallac Trilux. Esto es solo un formato de dichos ensayos, otros diversos formatos son posibles, como es conocido para un experto en la materia.

El procedimiento de ensayo anterior se puede usar para determinar la CI_{50} para la inhibición y/o la constante de inhibición, K_i . La CI_{50} se define como la concentración de compuesto requerida para reducir la actividad de la enzima en un 50 % en las condiciones del ensayo. Las composiciones ilustrativas tienen CI_{50} , por ejemplo, inferiores a aproximadamente 100 mM, inferiores a aproximadamente 10 μ M, inferiores a aproximadamente 1 μ M, y tienen, además, por ejemplo, CI_{50} inferiores a aproximadamente 100 nM, y aún más, por ejemplo, inferiores a aproximadamente 10 nM. La K_i para un compuesto se puede determinar a partir de la CI_{50} basándose en tres supuestos. En primer lugar, solo una molécula de compuesto se une a la enzima y no hay cooperación. En segundo lugar, se conocen la concentración de enzima activa y el compuesto de ensayo (es decir, no hay cantidades significativas de impurezas ni formas inactivas en los preparados). En tercer lugar, la velocidad enzimática del complejo de enzima-inhibidor es cero.

Inhibición de la quinasa y ensayo celular

También se pueden realizar ensayos de quinasa *in vitro* para establecer los valores de CI_{50} frente a varias quinasas receptoras y no receptoras recombinantes. Se establecen las concentraciones óptimas de enzima, ATP y sustrato (péptido gastrina) para cada enzima usando ensayos de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF). Los compuestos se examinan en una curva de dosis-respuesta de 10 puntos para cada enzima usando una concentración de ATP de dos tercios de K_m para cada uno. La mayoría de los ensayos consiste en enzima mezclada con tampón de reacción de quinasa [20 mmol/l de Tris-HCl (pH 7,5), 10 mmol/l de MgCl_2 , 5 mmol/l de MnCl_2 , 100 mmol/l de NaCl, 1,5 mmol/l de EGTA]. Se añade una concentración final de 1 mmol/l de DTT, 0,2 mmol/l de NaVO_4 y 20 μ g/ml de BSA antes de cada ensayo. Para Src, se usa un tampón de reacción de quinasa modificado que incluye 20 mmol/l de Tris-HCl (pH 7,5), 2,5 mmol/l de MnCl_2 , 100 mmol/l de NaCl y 1,5 mmol/l de EGTA. Se añade una concentración final de 1 mmol/l de DTT, 0,2 mmol/l de NaVO_4 y 20 μ g/ml de BSA antes de cada ensayo. Para todos los ensayos, se añaden 5,75 mg/ml de estreptavidina-alofococianina (ProZyme, San Leandro, CA) y 0,1125 nmol/l de Eu-PT66 (Perkin-Elmer Corp., Boston, MA) inmediatamente antes de la reacción de HTRF. Se incuban las placas durante 30 minutos a temperatura ambiente y se leen en un instrumento de Discovery (Packard Instrument Co., Downers Grove, IL).

Ensayo de c-Met

La actividad bioquímica de c-Met se puede evaluar usando un formato de ensayo de quinasa quimioluminiscente acoplado a luciferasa (LCCA) como se ha descrito anteriormente. Una vez más, la actividad de la quinasa se mide como el porcentaje de ATP que queda tras la reacción de la quinasa. El ATP restante se detecta mediante la quimioluminiscencia acoplada a luciferasa-luciferina. En concreto, la reacción se inicia mediante la mezcla de los compuestos de ensayo, ATP 1 μ M, poli-EY 1 μ M y c-Met 10 nM (dominio quinasa de cMet humano expresado en baculovirus P948-S1343) en 20 μ l de tampón de ensayo (Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, MgCl_2 10 mM, Triton X-100 al 0,02 %, DTT 100 mM, MnCl_2 2 mM). Se incubaba la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras lo que se

añaden 20 µl de mezcla de luciferasa-luciferina y se lee la señal quimioluminiscente usando un lector Victor² de Wallac. La mezcla de luciferasa-luciferina consiste en HEPES 50 mM, pH 7,8, 8,5 µg/ml de ácido oxálico (pH 7,8), DTT 5 (o 50) mM, Triton X-100 al 0,4 %, 0,25 mg/ml de coenzima A, AMP 63 µM, 28 µg/ml de luciferina y 40.000 unidades de luz/ml de luciferasa.

5

Modelos de xenoinjerto tumoral

Se expanden células tumorales de glioma humano (células U87MG, ATCC) en cultivo, se recogen y se inyectan por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5 a 8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n = 10). La administración posterior del compuesto por sonda oral o por IP (10-100 mpk/dosis) comienza en cualquier momento desde el día 0 hasta el día 29 posterior a la exposición de las células tumorales y, en general, continúa bien una vez o dos veces al día durante el experimento. Se sigue la progresión del crecimiento tumoral mediante tres mediciones dimensionales con pinza y se registran en función del tiempo. Se realiza un análisis estadístico inicial mediante medidas repetidas de análisis de la varianza (RMANOVA), seguido de las pruebas post hoc de Scheffe para comparaciones múltiples. El vehículo solo (captisol o similar) es el control negativo.

10

15

Se expanden células tumorales de adenocarcinoma gástrico humano (células MKN45, ATCC) en cultivo, se recogen y se inyectan por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5 a 8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n = 10). La administración posterior del compuesto por sonda oral o por IP (10-100 mpk/dosis) comienza en cualquier momento desde el día 0 hasta el día 29 posterior a la exposición de las células tumorales y, en general, continúa bien una vez o dos veces al día durante el experimento. Se sigue la progresión del crecimiento tumoral mediante tres mediciones dimensionales con pinza y se registran en función del tiempo. Se realiza un análisis estadístico inicial mediante medidas repetidas de análisis de la varianza (RMANOVA), seguido de las pruebas post hoc de Scheffe para comparaciones múltiples. El vehículo solo (captisol o similar) es el control negativo.

20

25

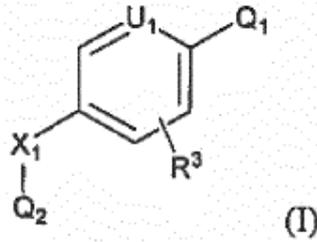
Se cultivan células A431 en DMEM (bajo en glucosa) con FBS al 10 % y penicilina/estreptomicina/glutamina. Se recogen las células por tripsinización, se lavan y se ajustan a una concentración de 5×10^7 /ml en medio exento de suero. Los animales se exponen s.c. a 1×10^7 células en 0,2 ml en el flanco izquierdo. Aproximadamente 10 días después, se distribuyen los ratones al azar basándose en las mediciones iniciales de volumen del tumor, y se tratan bien con vehículo (Ora-Plus) o con los compuestos de ensayo. Se registran los volúmenes de los tumores y los pesos corporales dos veces por semana y/o el día del sacrificio. El volumen del tumor se mide con un calibrador digital electrónico Pro-Max (Sylvac, Crissier, Suiza) y se calcula de acuerdo con la Fórmula: longitud (mm) x anchura (mm) x altura (mm), y se expresa en mm³. Los datos se expresan como la media ± ET. Se usaron medidas repetidas de ANOVA seguidas de la prueba post hoc de Scheffe para comparaciones múltiples para evaluar la significación estadística de las diferencias observadas.

30

35

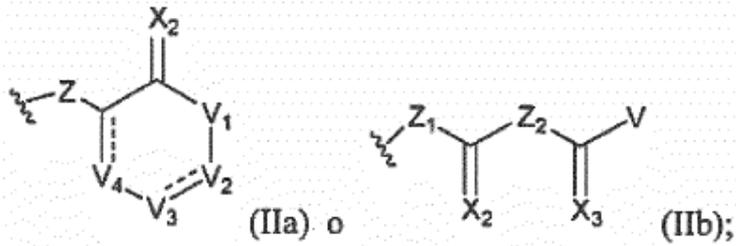
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



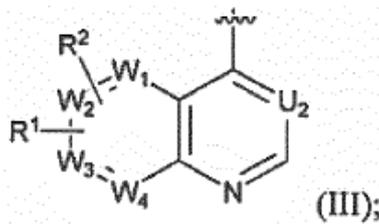
5 o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Q₁ es de fórmula (IIa) o (IIb):

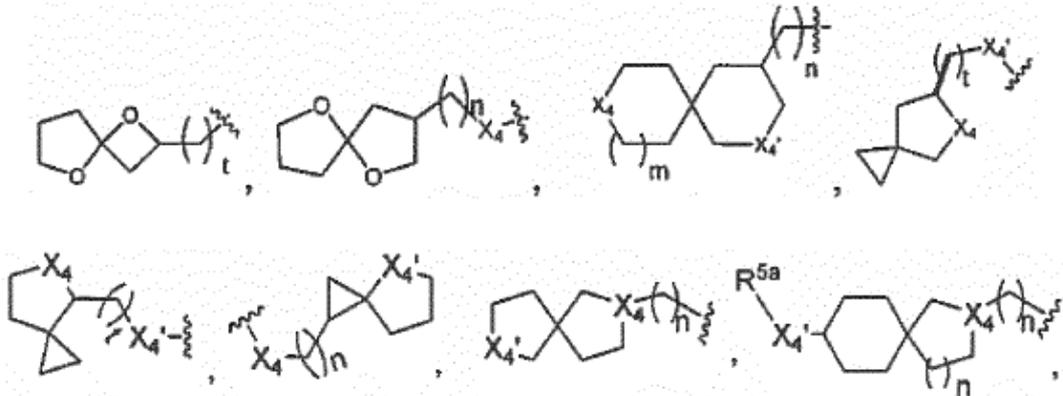


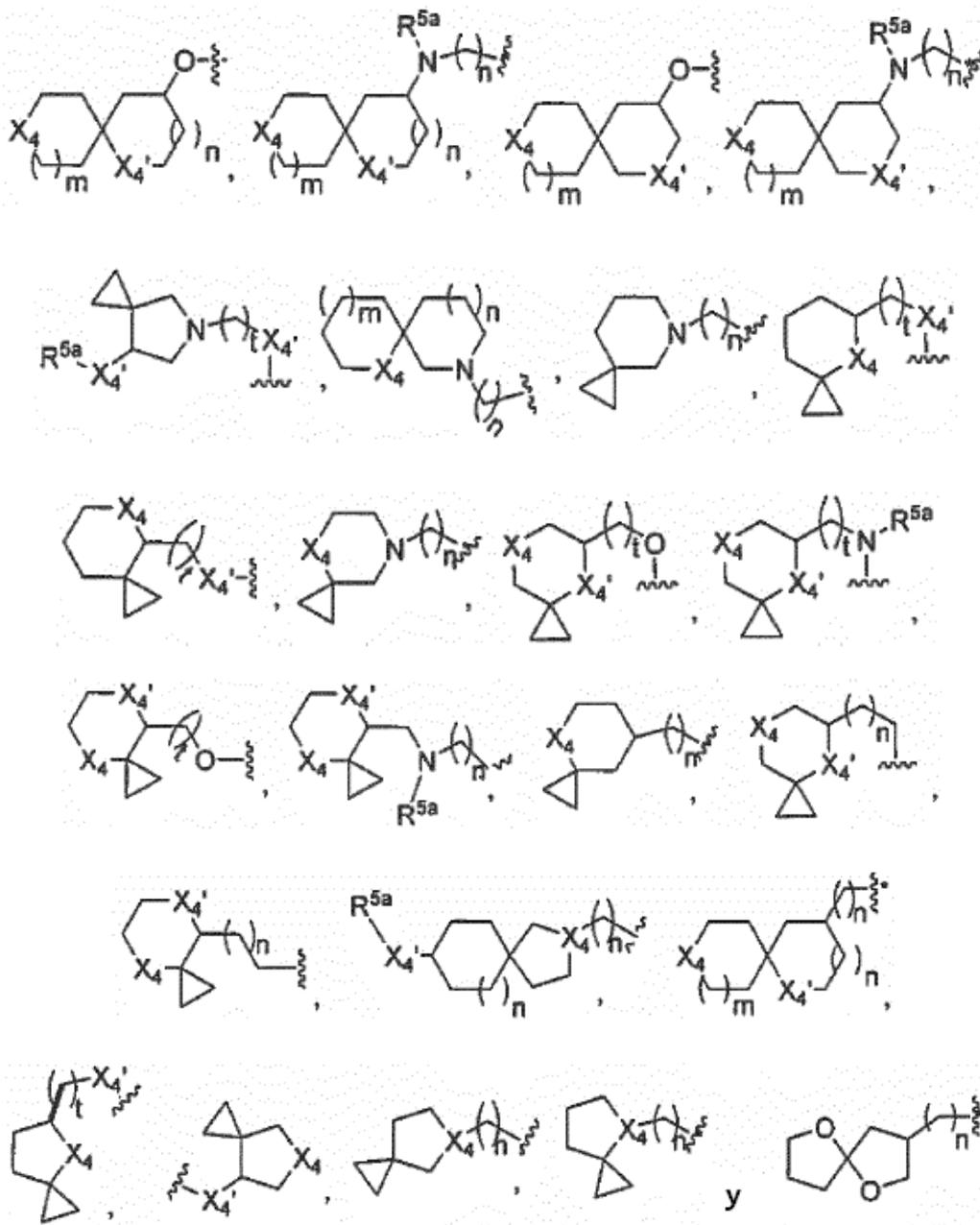
10

Q₂ es de fórmula (III):



R¹ se selecciona entre:





en las que cada uno de X₄ y X₄' es independientemente (CR⁴R^{4a})_m, NR⁵, O, S, S=O o SO₂; cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2; y t es 1, 2 o 3;

- 5 R² es H, halo, ciano(CN), R^{5a}R^{5b}N-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi sustituido con hidroxil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilamin C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, heterocicliloxi C₄₋₁₀-alcoxi C₁₋₆, biciclilo C₅₋₁₂ condensado, biciclilo C₅₋₁₂ condensado alifático C₁₋₆, heterobiciclilo C₅₋₁₂ condensado alifático C₁₋₆, bicicloxi C₅₋₁₂ condensado, bicicilamino C₅₋₁₂ condensado, bicicloxo C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, bicicilamin C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(-O)O, heterobicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, heterobicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)O-, bicicilamin C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, heterobicicilamin C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)NR⁵-, heterobicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)NR⁵-, espiro-bicicilil C₅₋₁₂, espiro-bicicloxi C₅₋₁₂, espiro-bicicilamino C₅₋₁₂, espiro-bicicloxo C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, espiro-bicicilamin C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, heterobicicililo C₅₋₁₂ condensado, heterobicicloxi C₅₋₁₂ condensado, heterobicicilamino C₅₋₁₂ condensado, heterobicicloxo C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, heterobicicilamin-C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, espiro-biciclilo C₅₋₁₂, espiro-heterobicicililo C₅₋₁₂, espiro-biciclilo C₅₋₁₂ alifático C₁₋₆, espiro-heterobicicililo C₅₋₁₂ alifático C₁₋₆, espiro-heterobicicloxo C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, espiro-heterobicicilamin C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, espiro-bicicilil C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-bicicilil C₅₋₁₂-C(=O)O-, espiro-heterobicicilil C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-bicicilamin C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-heterobicicilamin C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-bicicilil C₅₋₁₂-C(=O)NR⁵- o espiro-heterobicicilil C₅₋₁₂-C(=O)NR⁵-, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ alifático C₁₋₆ o heteroarilo C₁₋₁₀
- 10
- 15

alifático C₁₋₆;

en donde R³ es independientemente H, F, Cl, Br, -CN, alifático C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;

cada uno de U₁ y U₂ es independientemente CR⁴ o N;

V es NR⁵R^{5a}, OR⁵;

5 V₁ es O o NR⁵;

cada uno de V₂, V₃ y V₄ es independientemente CR⁴R^{4a}, NR⁵, CR⁴ o N, con la condición de que solo uno de V₂, V₃ y V₄ sea NR⁵ o N, o V₂ y V₃ o V₃ y V₄ se combinan para convertirse en CR⁴R^{4a}, NR⁵, O, CR⁴ o N, con la condición de que la estructura resultante sea estable;

10 cada uno de W₁, W₂, W₃ y W₄ es independientemente CR⁴R^{4a}, NR⁵, CR⁴ o N, o W₁ y W₂ o W₃ y W₄ se combinan para convertirse en CR⁴R^{4a}, NR⁵, O o S;

X₁ es (CR⁴R^{4a})_m, NR⁵, O, S, S=O o SO₂, donde m es 0, 1 o 2;

cada uno de X₂ y X₃ es independientemente O, S o NR⁵;

15 Z es -NR⁵C(=O)-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR⁵C(=S)-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR^{5a}-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_pC(=O)-, -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_pC(=S)-, -NR⁵S(=O)_r-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR⁵S(=O)_r(CR⁴R^{4a})_p-, -C(=O)NR⁵(CR⁴R^{4a})_p- o -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_pS(=O)_r-, donde p es 0, 1, 2 o 3 y r es 1 o 2;

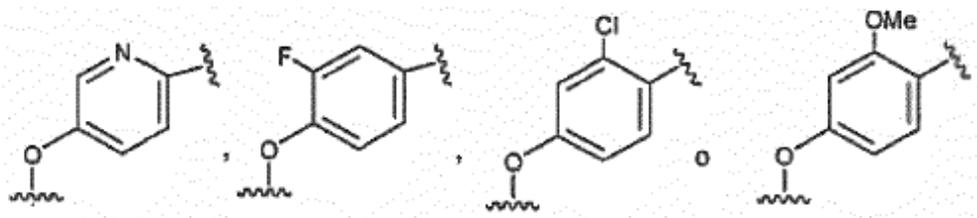
cada uno de Z₁ y Z₂ es independientemente NR⁵ o CR⁴R^{4a};

cada uno de R⁴ y R^{4a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, -CN, hidroxilo, -NR^{5a}R⁵, con la condición de que cuando R⁴ y R^{4a} estén unidos al mismo átomo de carbono, R⁴ y R^{4a}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, formen opcionalmente un anillo carbocíclico o un heterocíclico de 3 a 8 miembros;

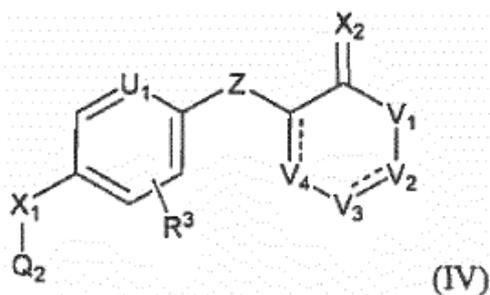
20 cada uno de R⁵ y R^{5a} es independientemente H, R⁶R^{6a}NC(=O)-, R⁶OC(=O)-, R⁶C(=O)-, R⁶R^{6a}NS(=O)-, R⁶OS(=O)-, R⁶S(=O)-, R⁶R^{6a}NSO₂-, R⁶OSO₂-, R⁶SO₂-, con la condición de que cuando R⁵ y R^{5a} estén unidos al mismo átomo de nitrógeno, R⁵ y R^{5a}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen opcionalmente un anillo de 3 a 8 miembros, incluyendo anillos espiro y bicíclicos condensados;

25 cada uno de R⁶ y R^{6a} es H.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z de fórmula (IIa) es -NHC(=O)-, Z₁ de fórmula (IIb) es NH y la subestructura definida por X₁, U₁ y R³ de Fórmula I es:

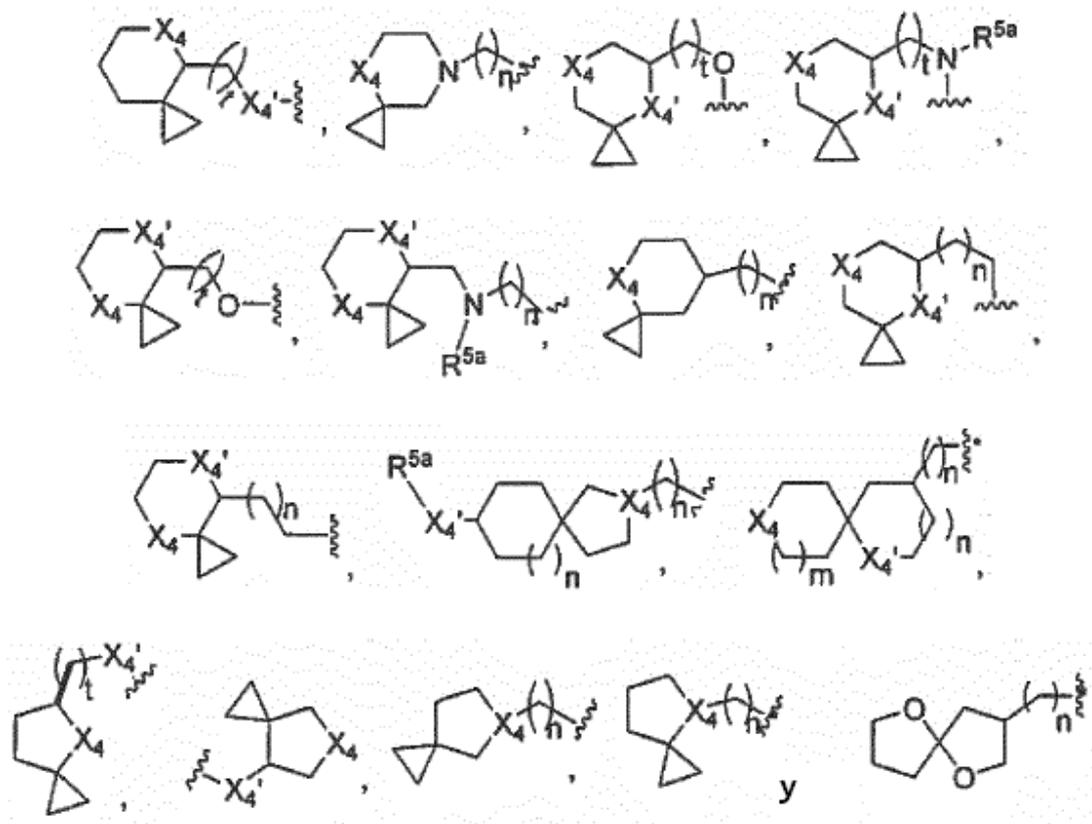


30 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (IV):



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

35 Q₂ tiene la fórmula (III):



en las que cada uno de X_4 y X_4' es independientemente $(CR^4R^{4a})_m$, NR^5 , O, S, S=O o SO_2 ; cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2; y t es 1, 2 o 3;

5 R^2 es H, halo, ciano(CN), $R^{5a}R^5N$ -alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi sustituido con hidroxilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, heterociclioxi C₄₋₁₀,
 10 alcoxi C₁₋₆, biciclilo C₅₋₁₂ condensado, biciclilo C₅₋₁₂ condensado alifático C₁₋₄, heterobiciclilo C₅₋₁₂ condensado alifático C₁₋₆, bicicloxi C₅₋₁₂ condensado, bicicilamino C₅₋₁₂ condensado, bicicloxi C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆,
 15 bicicilamin C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(-O)O, heterobicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, heterobicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)O-, bicicilamin C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, heterobicicilamin C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)NR⁵-, heterobicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)NR⁵-, espiro-bicicilil C₅₋₁₂, espiro-bicicloxi C₅₋₁₂, espiro-bicicilamino C₅₋₁₂, espiro-bicicloxi C₅₋₁₂-
 20 alcoxi C₁₋₆, espiro-bicicilamin C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, heterobicicililo C₅₋₁₂ condensado, heterobicicloxi C₅₋₁₂ condensado, heterobicicililamino C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, heterobicicilamin-C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, espiro-bicicililo C₅₋₁₂, espiro-heterobicicililo C₅₋₁₂, espiro-bicicililo C₅₋₁₂ alifático C₁₋₆, espiro-heterobicicililo C₅₋₁₂ alifático C₁₋₆, espiro-heterobicicloxi C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, espiro-heterobicicilamin C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆,
 25 espiro-bicicilil C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-bicicilil C₅₋₁₂-C(=O)O-, espiro-heterobicicilil C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-heterobicicilil C₅₋₁₂-C(=O)O-, espiro-bicicilamin C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-heterobicicilamin C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-bicicilil C₅₋₁₂-C(=O)NR⁵- o espiro-heterobicicilil C₅₋₁₂-C(=O)NR⁵-, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ alifático o heteroarilo C₁₋₁₀ alifático C₁₋₆;

20 en donde R^3 es independientemente H, F, Cl, Br, -CN, alifático C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;

cada uno de U_1 y U_2 es independientemente CR^4 o N;

V es NR^5R^{5a} , OR^5 ;

V_1 es O o NR^5 ;

25 cada uno de V_2 , V_3 y V_4 es independientemente CR^4R^{4a} , NR^5 , CR^4 o N, con la condición de que solo uno de V_2 , V_3 y V_4 es NR^5 o N, o V_2 y V_3 o V_3 y V_4 se combinan para convertirse en CR^4R^{4a} , NR^5 , O, CR^4 o N, con la condición de que la estructura resultante sea estable;

cada uno de W_1 , W_2 , W_3 y W_4 es independientemente CR^4R^{4a} , NR^5 , CR^4 o N, o W_1 y W_2 o W_3 y W_4 se combinan para convertirse en CR^4R^{4a} , NR^5 , O o S;

X_1 es $(CR^4R^{4a})_m$, NR^5 , O, S, S=O o SO_2 , donde m es 0, 1 o 2;

30 X_2 es independientemente O, S o NR^5 ;

Z es $-NR^5C(=O)-(CR^4R^{4a})_p-$, $-NR^5C(=S)-(CR^4R^{4a})_p-$, $-NR^{5a}(CR^4R^{4a})_p-$, $-NR^5-(CR^4R^{4a})_pC(=O)-$, $NR^5-(CR^4R^{4a})_pC(=S)-$, $-NR^5S(=O)-$, $-NR^5S(=O)(CR^4R^{4a})_p-$, $-C(=O)NR^5(CR^4R^{4a})_p-$ o $-NR^5(CR^4R^{4a})_pS(=O)-$, donde p es 0, 1, 2 o 3 y r es 1 o 2;

35 cada uno de R^4 y R^{4a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, -CN, hidroxilo, $-NR^{5a}R^5$, con la condición de que cuando R^4 y R^{4a} estén unidos al mismo átomo de carbono, R^4 y R^{4a} , junto con el átomo de carbono al que están

unidos, forman opcionalmente un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido; cada uno de R⁵ y R^{5a} es independientemente H, R⁶R^{6a}NC(=O)-, R⁶OC(=O)-, R⁶C(=O)-, R⁶R^{6a}NS(=O)-, R⁶OS(=O)-, R⁶S(=O)-, R⁶R^{6a}NSO₂-, R⁶OSO₂-, R⁶SO₂-, con la condición de que cuando R⁵ y R^{5a} estén unidos al mismo átomo de nitrógeno, R⁵ y R^{5a}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente

5

un anillo de 3 a 8 miembros, incluyendo anillos espiro y bicíclicos condensados;

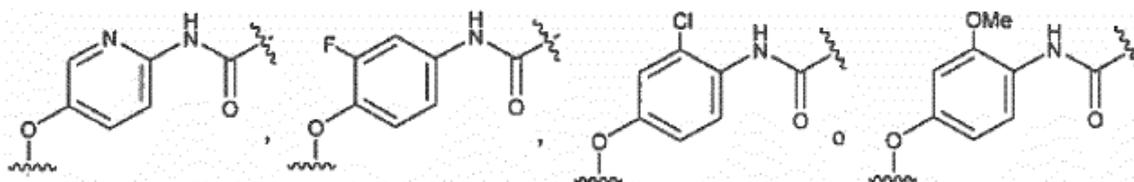
cada uno de R⁶ y R^{6a} es independientemente H;

en las que cada uno de R^{5a}R⁵N-, -C(=O)NR⁵R^{5a}-, -OC(=O)NR⁵R^{5a}-, -OC(=O)OR⁵-, -NR⁵C(=O)NR⁵R^{5a}-, -NR⁵C(=O)OR^{5a}-, -NR⁵C(=O)-R^{5a}-, R⁵R^{5a}N-O₂S-, R⁵O₂S-, R⁵O₂SR^{5a}N-, OR⁵-, NR⁵-, CR⁴R^{4a}-, (CR⁴R^{4a})_m-, -NR⁵C(O)-(CR⁴R^{4a})_p-, NR⁵C(=S)-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR^{5a}-(CR⁴R^{4a})_p-, NR⁵CR⁴R^{4a})_pC(=O)-, -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_pC(=S)-, -NR⁵S(O)_r-, -NR⁵S(=O)(CR⁴R^{4a})_p-, -C(=O)NR⁵-(CR⁴R^{4a})_p-, NR⁵-(CR⁴R^{4a})_p-S(=O)_r-, R^{5a}R⁵N-alquilo, R⁵(S=O)-alquilo, R⁵R^{5a}N-(C=O)-alquilo, R^{5a}R⁵N-alcoxi, R⁵(S=O)-alcoxi, R⁵R^{5a}N-(C=O)-alcoxi, R⁶R^{6a}NC(=O)-, R⁶OC(=O)-, R⁶C(=O)-, R⁶R^{6a}NS(=O)-, R⁶OS(=O)-, R⁶S(=O)-, R⁶R^{6a}NSO₂-, R⁶OSO₂-, R⁶SO₂-, ciclopropilalcoxi sustituido con hidroxilo, ciclopropilalcoxi sustituido con R⁵S(=O)₂O.

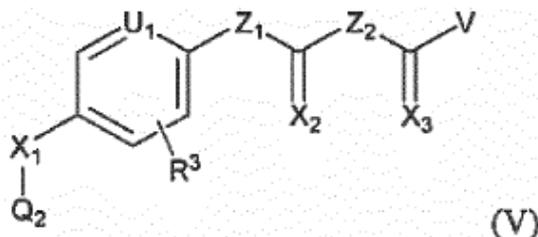
10

15

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que Z es -NHC(=O)-; o en el que la subestructura definida por X₁, Z, U₁ y R³ es:



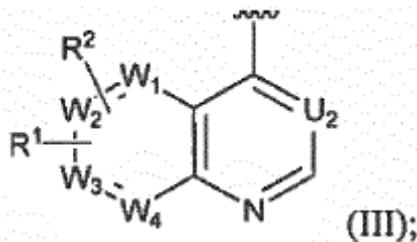
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la Fórmula V:



20

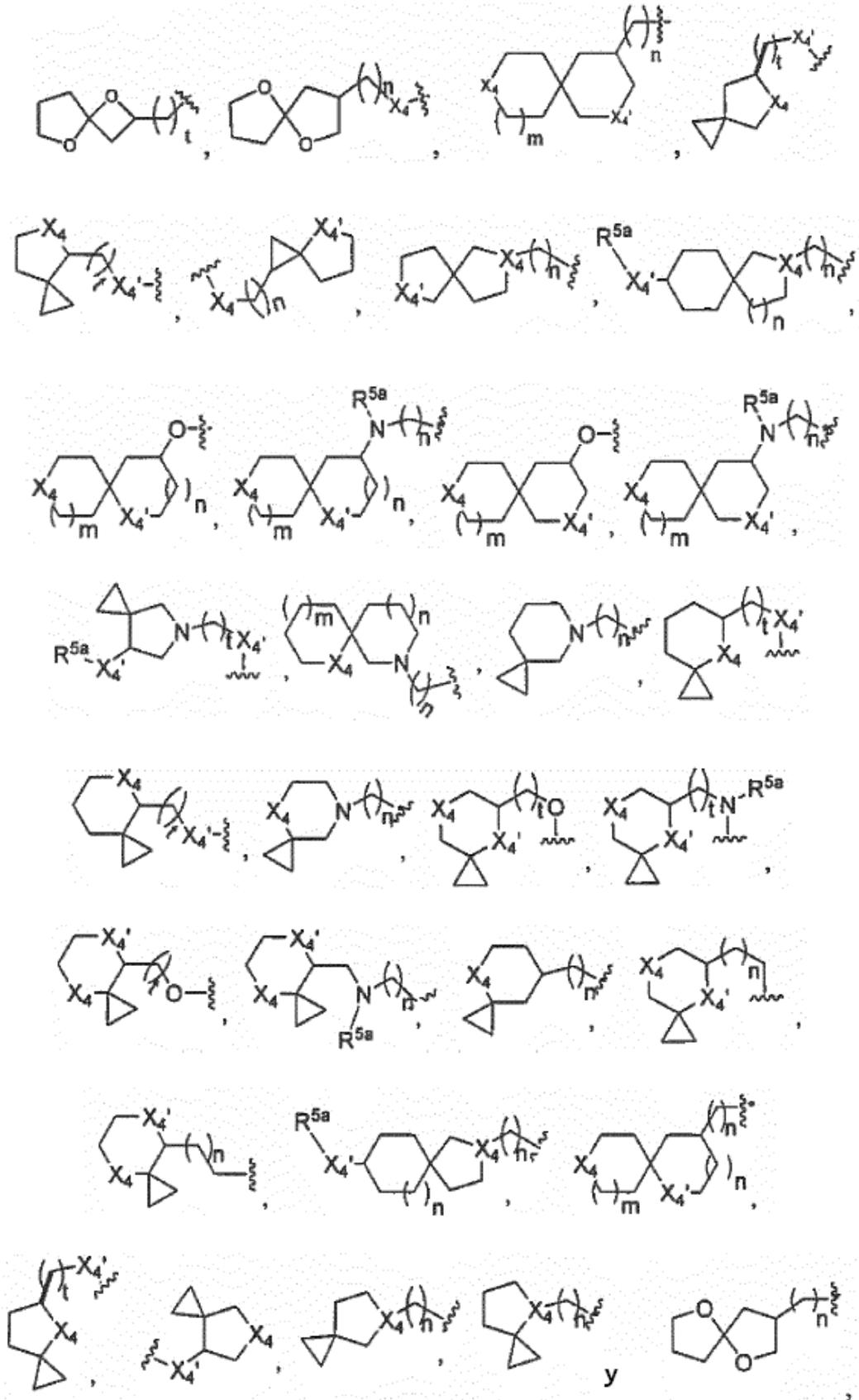
o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Q₂ tiene la Fórmula (III):



25

R¹ se selecciona entre:



en las que cada uno de X_4 y $X_{4'}$ es independientemente $(CR^4R^{4a})_m$, NR^5 , O, S, S=O o SO_2 ; cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2; y t es 1, 2 o 3;

5
10
15

R² es H, halo, ciano(CN), R^{5a}R⁵N-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi sustituido con hidroxilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilamin C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, heterociclioxi C₄₋₁₀,
bicicliilo C₅₋₁₂ condensado, bicicliilo C₅₋₁₂ condensado alifático C₁₋₆, heterobicicliilo C₅₋₁₂ condensado
alifático C₁₋₆, bicicloxi C₅₋₁₂ condensado, bicicilamin C₅₋₁₂ condensado, bicicloxo C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆,
bicicilamin C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(O)O,
heterobicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, heterobicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)O-, bicicililamin C₅₋₁₂ condensado-
C(=O)-, heterobicicililamin C₅₋₁₂ condensado-C(=O)-, bicicilil C₅₋₁₂ condensado-C(=O)NR⁵-, heterobicicilil C₅₋₁₂-
condensado-C(=O)NR⁵-, espiro-bicicilil C₅₋₁₂, espiro-bicicloxi C₅₋₁₂, espiro-bicicilamin C₅₋₁₂, espiro-bicicloxo C₅₋₁₂-
alcoxi C₁₋₆, espiro-bicicilamin C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, heterobicicliilo C₅₋₁₂ condensado, heterobicicloxi C₅₋₁₂ condensado,
heterobicicilamin C₅₋₁₂ condensado, heterobicicloxo C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, heterobicicililamin-C₅₋₁₂
condensado-alcoxi C₁₋₆, espiro-bicicliilo C₅₋₁₂, espiro-heterobicicliilo C₅₋₁₂, espiro-bicicliilo C₅₋₁₂ alifático C₁₋₆, espiro-
heterobicicliilo C₅₋₁₂ alifático C₁₋₆, espiro-heterobicicloxo C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, espiro-heterobicicilamin C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆,
espiro-bicicilil C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-bicicilil C₅₋₁₂-C(=O)O-, espiro-heterobicicilil C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-heterobicicilil C₅₋₁₂-
C(=O)O-, espiro-bicicililamin C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-heterobicicililamin C₅₋₁₂-C(=O)-, espiro-bicicilil C₅₋₁₂-C(=O)NR⁵-
o espiro-heterobicicilil C₅₋₁₂-C(=O)NR⁵-, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ alifático C₁₋₆ o heteroarilo C₁₋₁₀

en las que R³ es independientemente H, F, Cl, Br, -CN, alifático C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;

cada uno de U₁ y U₂ es independientemente CR⁴ o N;

V es NR⁵R^{5a}, OR⁵;

20 cada uno de W₁, W₂, W₃ y W₄ es independientemente CR⁴R^{4a}, NR⁵, CR⁴ o N, o W₁ y W₂ o W₃ y W₄ se combinan para convertirse en CR⁴R^{4a}, NR⁵, O o S;

X₁ es (CR⁴R^{4a})_m, NR⁵, O, S, S=O o SO₂, donde m es 0, 1 o 2;

cada uno de X₂ y X₃ es independientemente O, S o NR⁵;

cada uno de Z₁ y Z₂ es independientemente NR⁵ o CR⁴R^{4a};

25 cada uno de R⁴ y R^{4a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, -CN, hidroxilo, -NR^{5a}R⁵, con la condición de que cuando R⁴ y R^{4a} estén unidos al mismo átomo de carbono, R⁴ y R^{4a}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

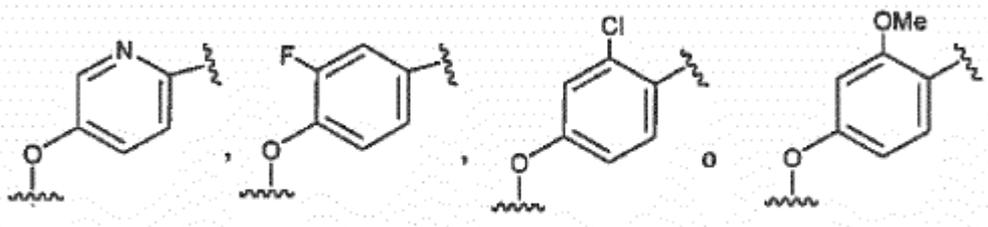
30 cada uno de R⁵ y R^{5a} es independientemente H, R⁶R^{6a}NC(=O)-, R⁶OC(=O)-, R⁶C(=O)-, R⁶R^{6a}NS(=O)-, R⁶OS(O)-, R⁶S(=O)-, R⁶R^{6a}NSO₂-, R⁶OSO₂-, R⁶SO₂-, con la condición de que cuando R⁵ y R^{5a} estén unidos al mismo átomo de nitrógeno, R³ y R^{5a}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un anillo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, incluyendo anillos espiro y bicíclicos condensados;

cada uno de R⁶ y R^{6a} es independientemente H;

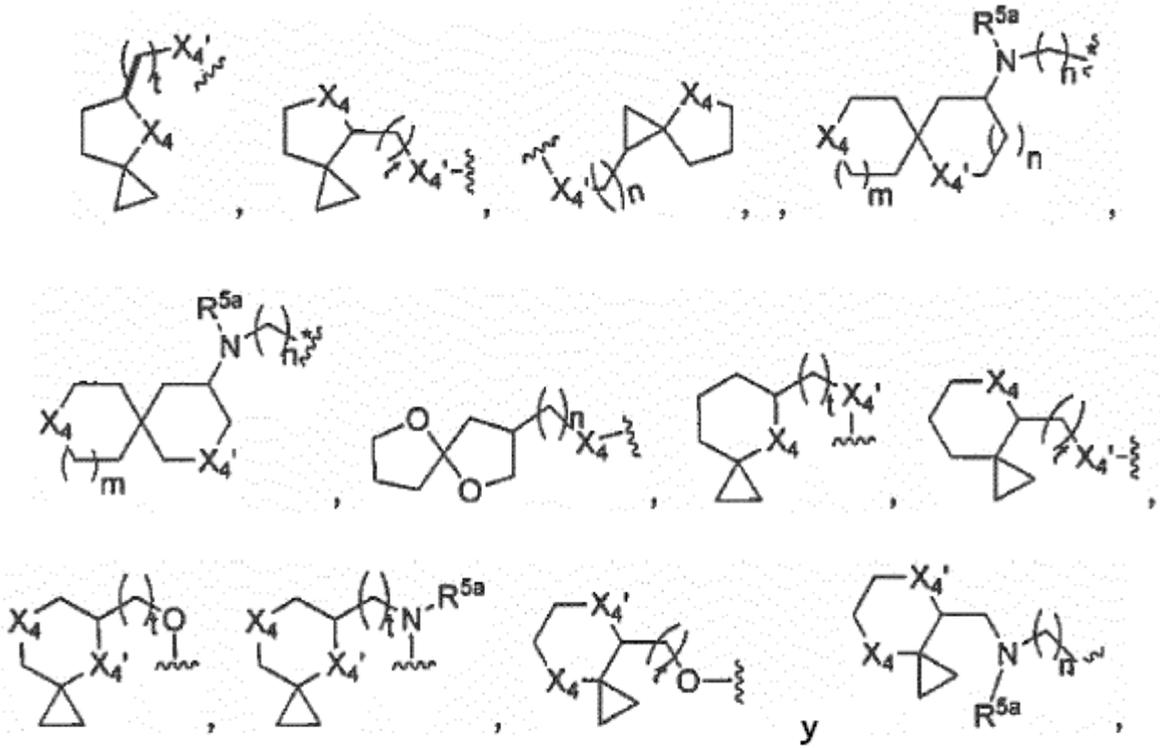
35 en las que cada uno de R^{5a}R⁵N-, -C(=O)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)OR⁵-, NR⁵C(=O)NR⁵R^{5a}, NR⁵C(=O)OR^{5a}, NR⁵C(=O)-R^{5a}, R⁵R^{5a}O₂S-, R⁵O₂S-, R⁵O₂SR^{5a}N-, OR⁵, NR⁵, CR⁴R^{4a}, CR⁴, (CR⁴R^{4a})_m, NR⁵C(O)-(CR⁴R^{4a})_p-, NR⁵C(=S)-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR^{5a}-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_pC(=O)-, -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_pC(=S)-, -NR⁵S(O)-, -NR⁵S(=O)(CR⁴R^{4a})_p-, -C(=O)NR⁵-(CR⁴R^{4a})_p-, -NR⁵-(CR⁴R^{4a})_p-S(=O)-, R^{5a}R⁵N-alquilo, R⁵(S=O)-alquilo, R⁵R^{5a}N-(C=O)-alquilo, R^{5a}R⁵N-alcoxi, R⁵(S=O)-alcoxi, R⁵R^{5a}N-(C=O)-alcoxi, R⁶R^{6a}NC(=O)-, R⁶OC(=O)-, R⁶C(=O)-, R⁶R^{6a}NS(=O)-, R⁶OS(=O)-, R⁶S(=O)-, R⁶R^{6a}NSO₂-, R⁶OSO₂-, R⁶SO₂-, ciclopropilalcoxi sustituido con hidroxilo, ciclopropilalcoxi sustituido con R⁵S(=O)₂O.

40

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la subestructura definida por X₁, U₁ y R³ es:

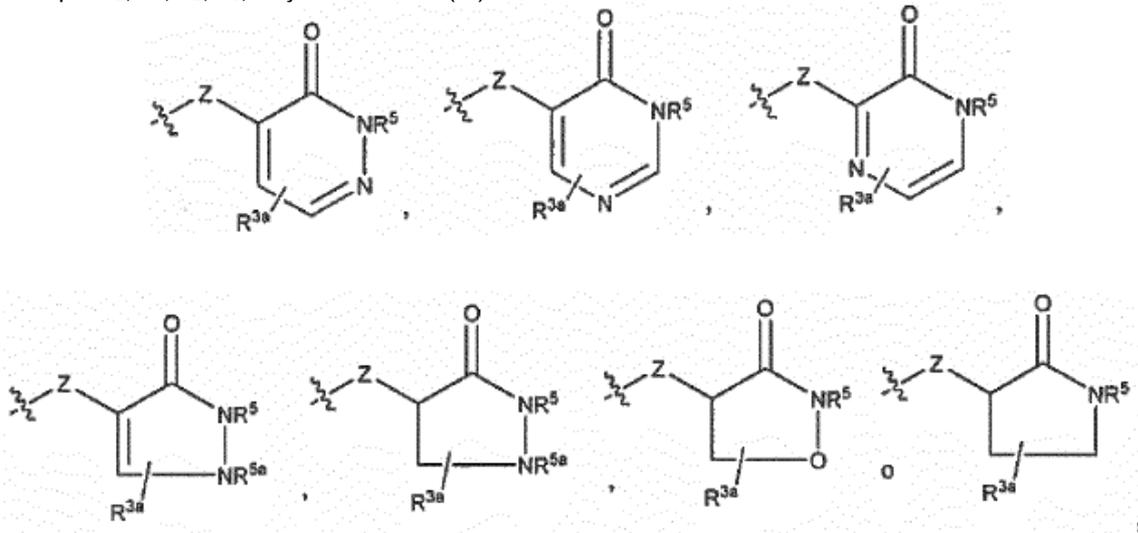


y/o en donde R¹ es una de las siguientes estructuras:



en las que cada uno de X_4 y X_4' es independientemente $(CR^4R^{4a})_m$, NR^5 , O, S, S=O o SO_2 ; cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2; y t es 1, 2 o 3.

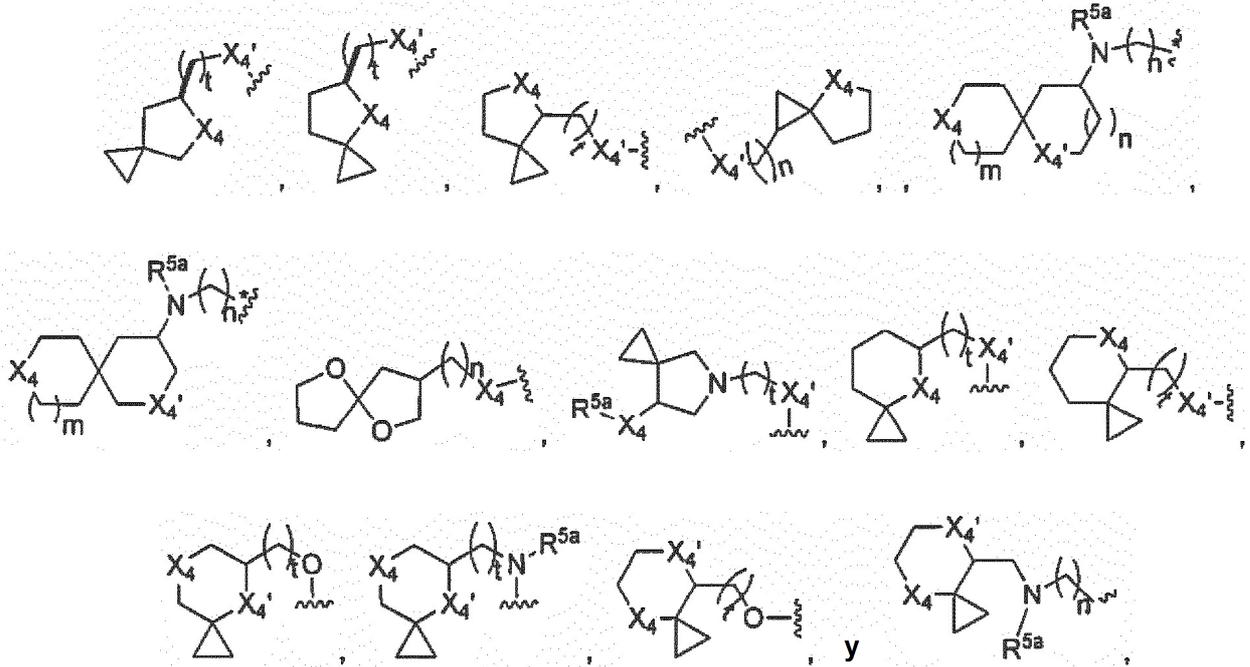
5 7. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 3, en el que Q_1 de la Fórmula I o de la subestructura definida por X_2 , V_1 , V_2 , V_3 , V_4 y Z de fórmula (IV) es:



en las que R^{3a} es H, F, Cl, Br, I, -CN, hidroxilo, $R^{5a}R^5N$ -, $R^{5a}R^5N$ -alifático.

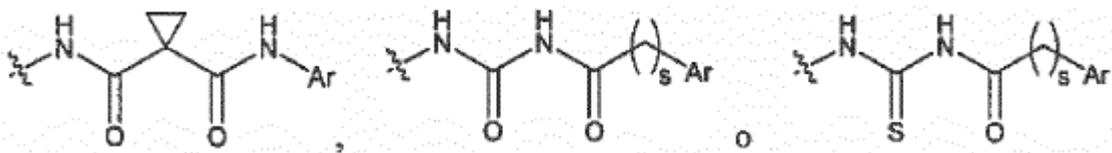
10

8. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 3 o 5, en el que R¹ es una de las siguientes estructuras:



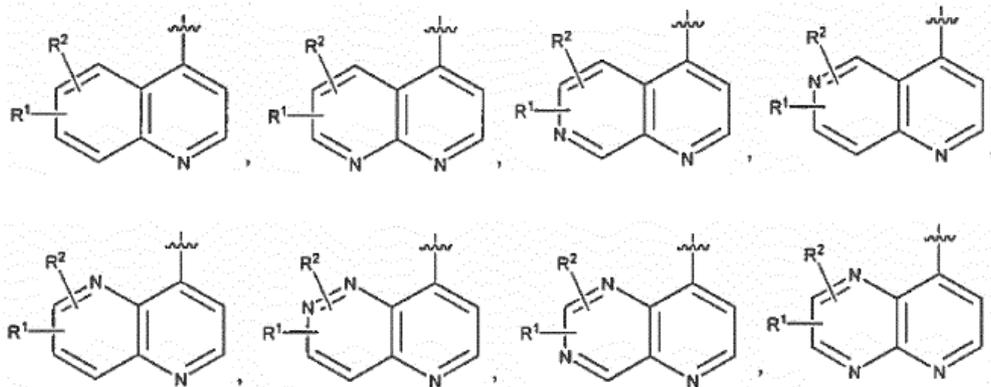
5 en las que cada uno de X₄ y X₄' es independientemente (CR⁴R^{4a})_m, NR⁵, O, S, S=O o SO₂; cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2; y t es 1, 2 o 3.

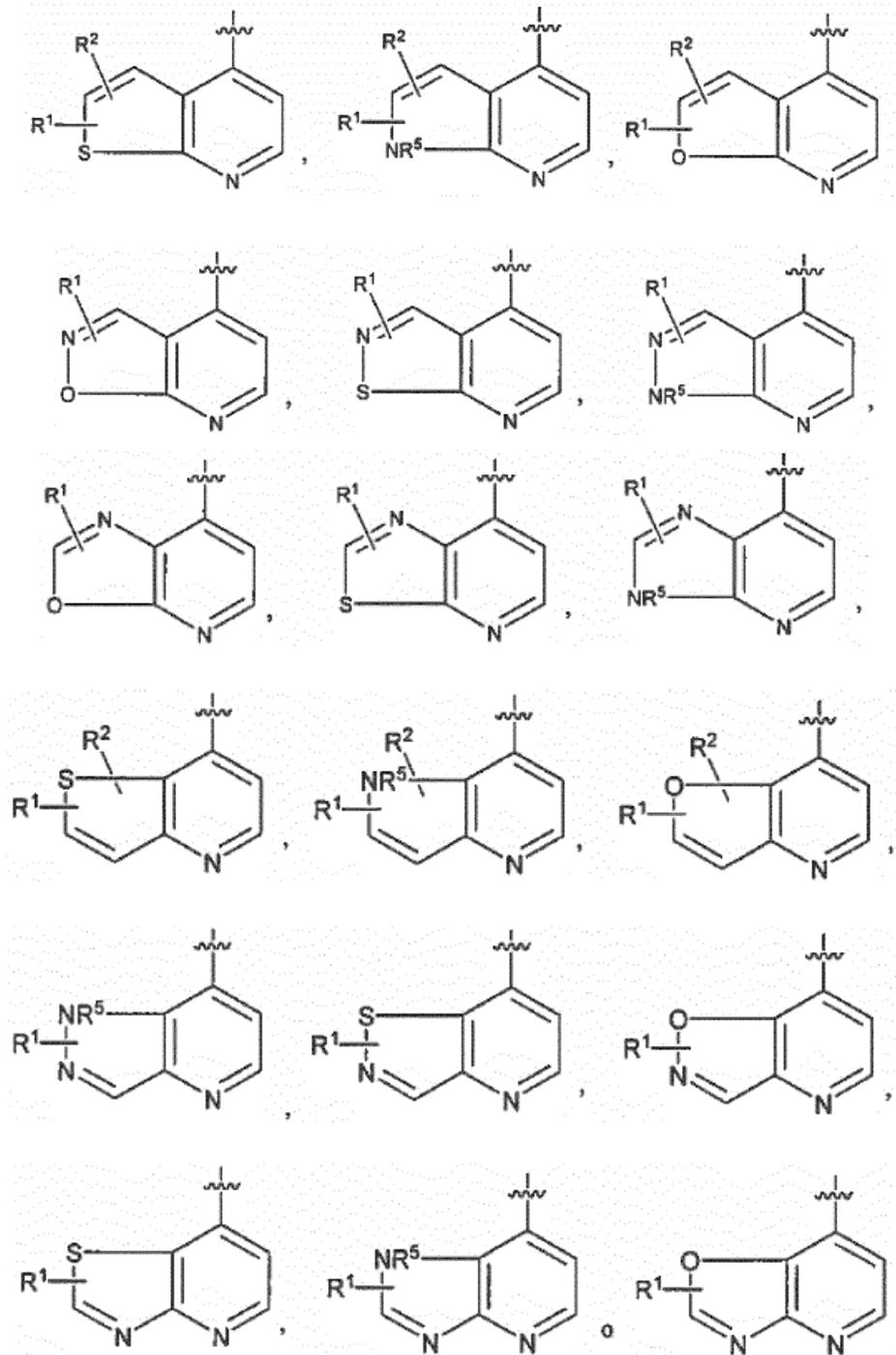
9. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 5, en el que Q₁ de la Fórmula (I) o de la subestructura definida por Z₁, Z₂, X₂, X₃ y V de Fórmula (V) es:



10 en las que Ar es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; y s es 0 o 1.

10. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 3 y 5, en el que Q₂ es:





o
en las que X₁ es O o NR⁵.

- 5 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un portador, un excipiente, un diluyente, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos y, opcionalmente, un agente terapéutico seleccionado entre un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo, un agente para tratar aterosclerosis, un agente para tratar fibrosis pulmonar y combinaciones de los mismos;
- 10 en la que el agente terapéutico adicional es opcionalmente adriamicina, rapamicina, temsirolimus, everolimus, ixabepilona, gemcitabina, ciclofosfamida, dexametasona, etopósido, fluorouracilo, mesilato de imatinib, dasatinib, nilotinib, erlotinib, lapatinib, iressa, sorafenib, sunitinib, un interferón, carboplatino, topotecán, taxol, vinblastina, vincristina, temozolomida, tositumomab, trabectedina, bevacizumab, trastuzumab, cetuximab, panitumumab o una
- 15 combinación de los mismos.

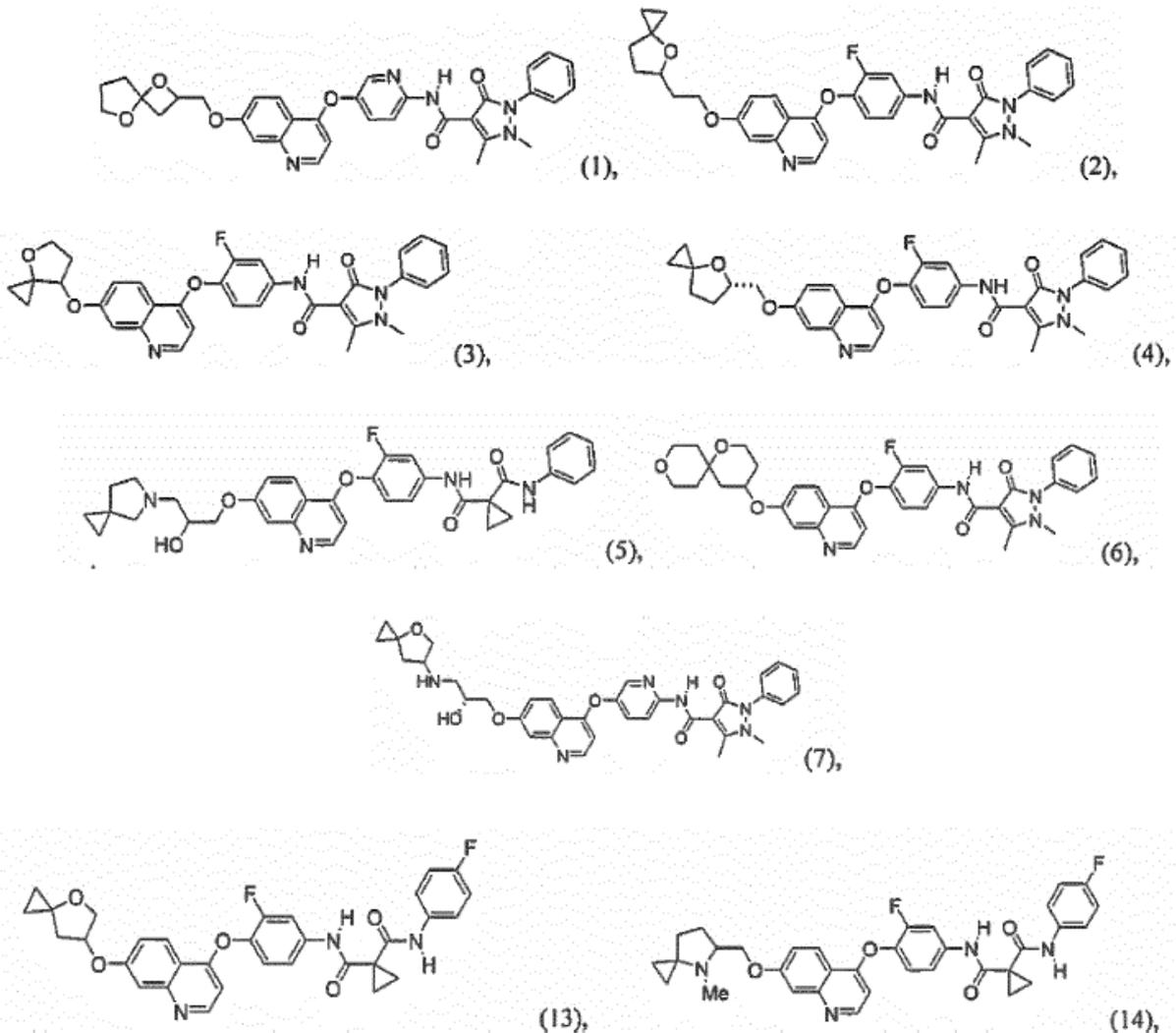
12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en la prevención, el tratamiento o la reducción de la gravedad de un trastorno proliferativo.

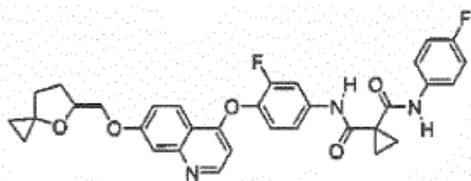
5 13. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el trastorno proliferativo es cáncer metastásico, cáncer de colon, adenocarcinoma gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer del SNC, glioblastoma o un trastorno mieloproliferativo, aterosclerosis o fibrosis pulmonar.

10 14. Un método de inhibición o modulación de la actividad de las proteínas quinasa en una muestra biológica que comprende poner en contacto una muestra biológica con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11.

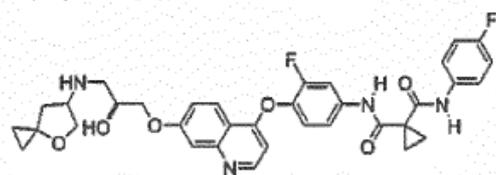
15 15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en el que las proteínas quinasa son tirosina quinasa receptoras, y en el que las tirosina quinasa receptoras son KDR, c-Met o IGF1R.

16. Un compuesto que tiene una de las siguientes estructuras:

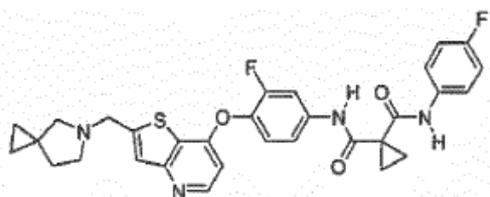




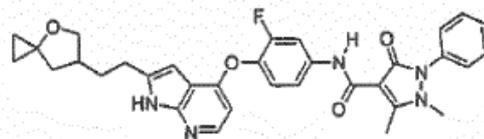
(15),



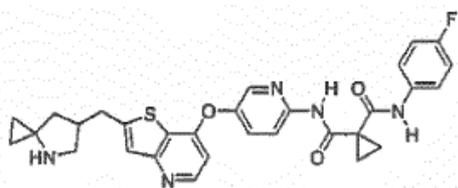
(16),



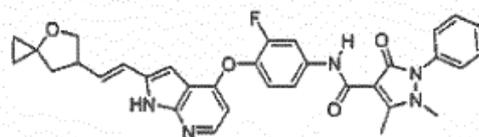
(17),



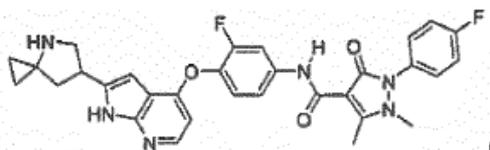
(18),



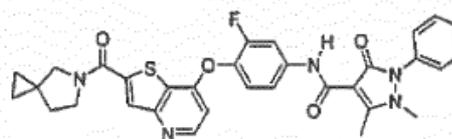
(19),



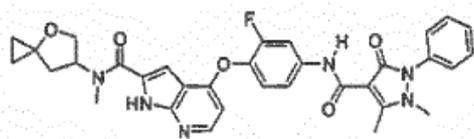
(20),



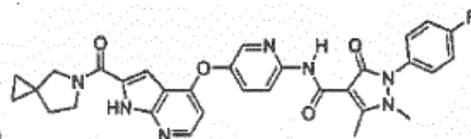
(21),



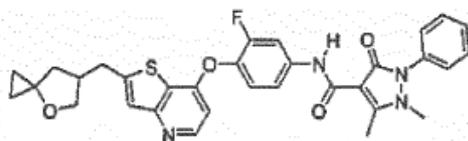
(22),



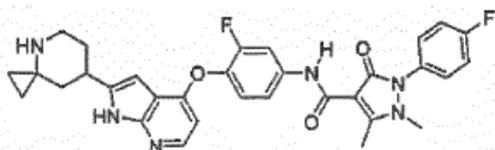
(24),



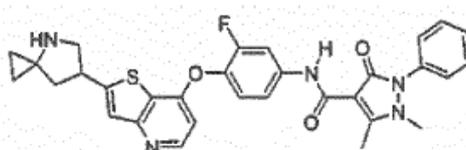
(25),



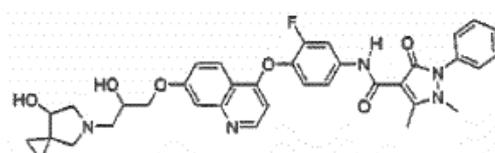
(26),



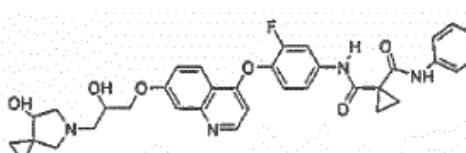
(27),



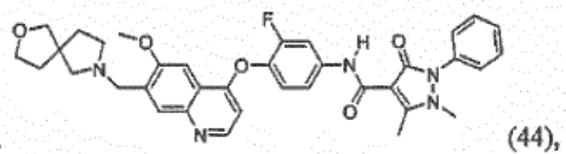
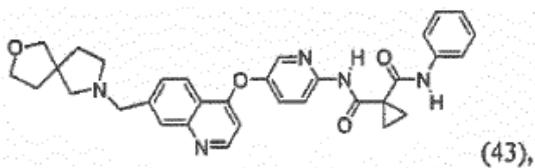
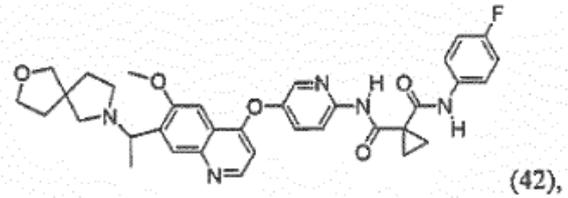
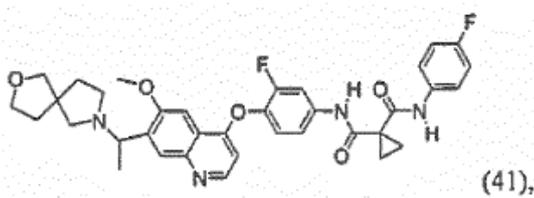
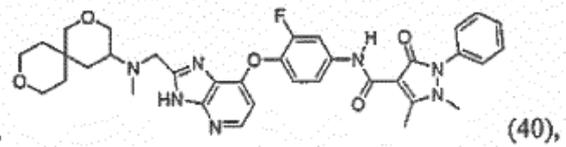
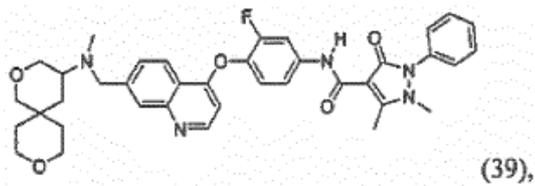
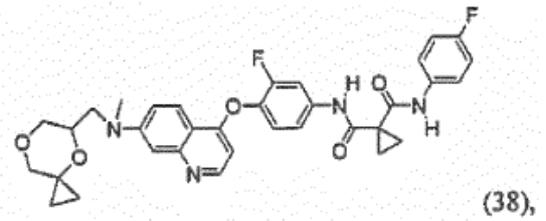
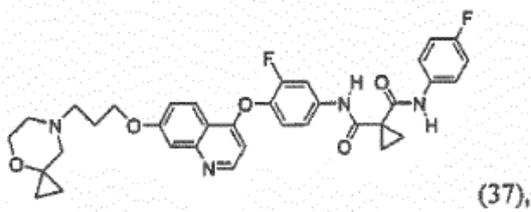
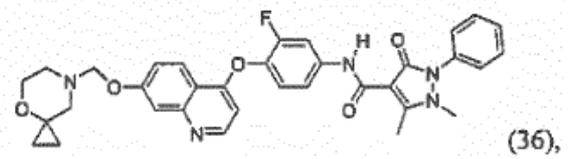
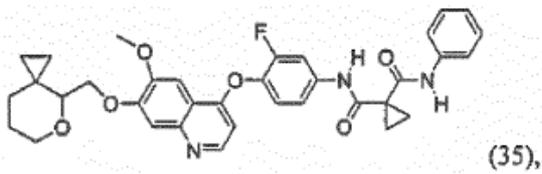
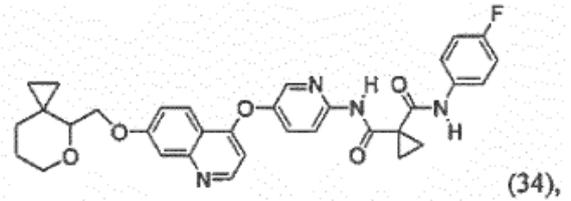
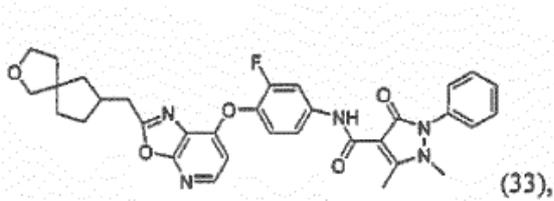
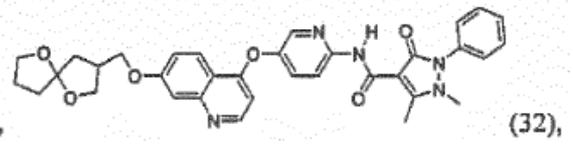
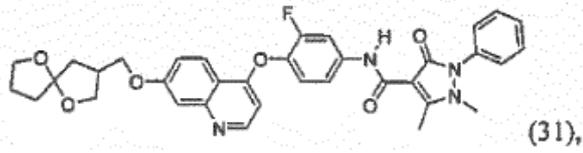
(28),

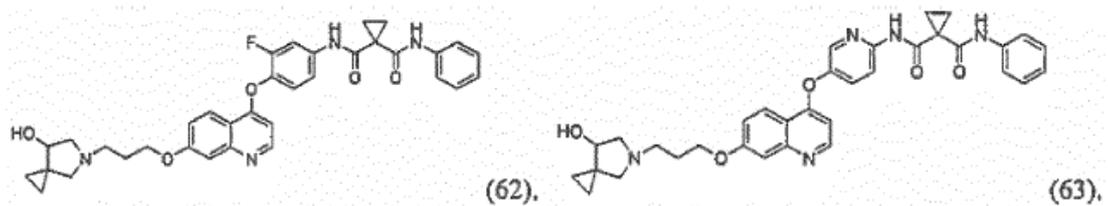
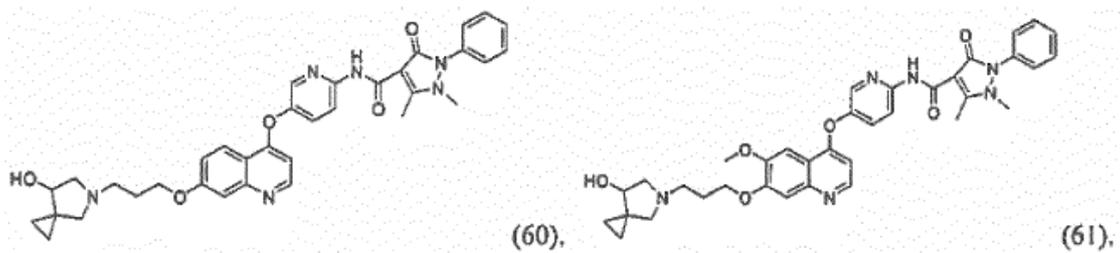
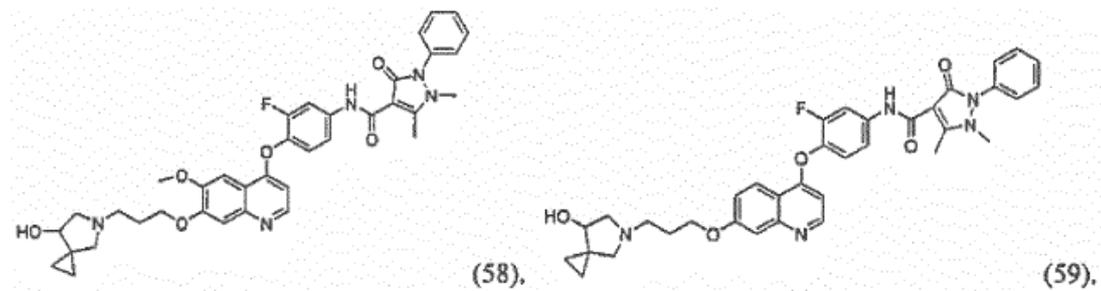
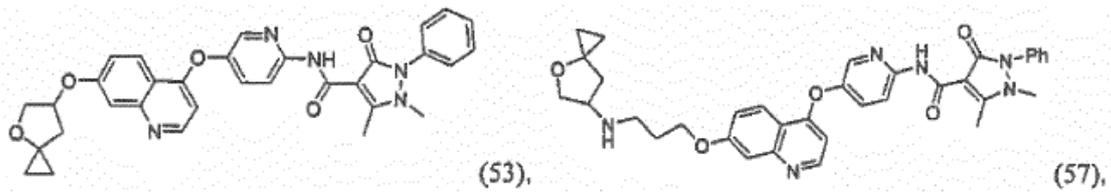
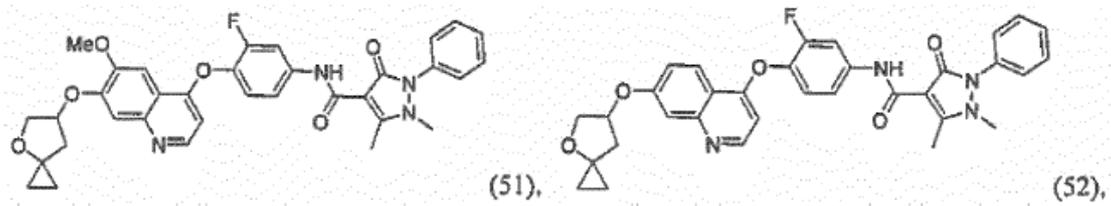
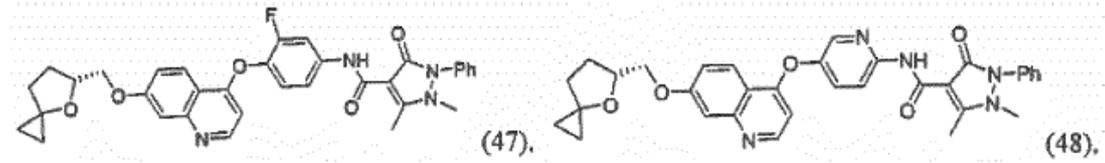
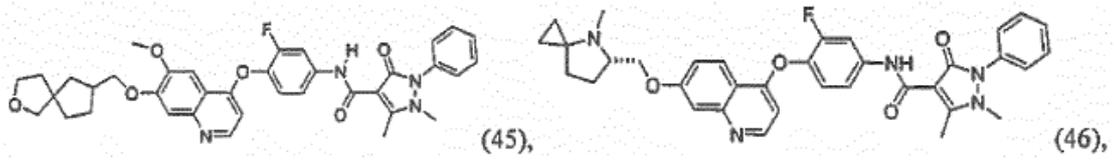


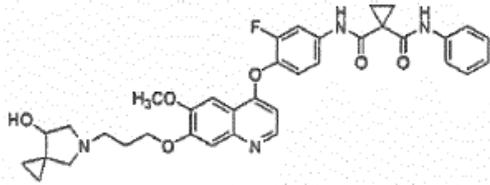
(29),



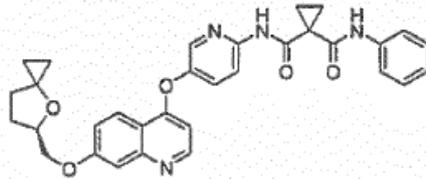
(30),



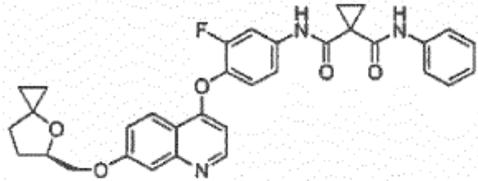




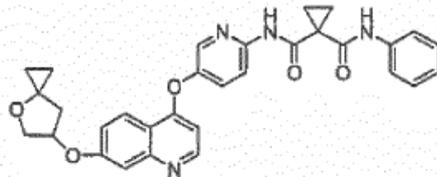
(64),



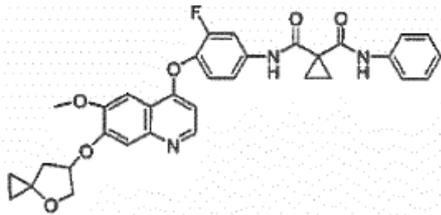
(65),



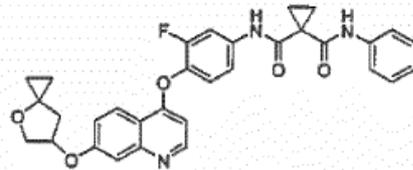
(66),



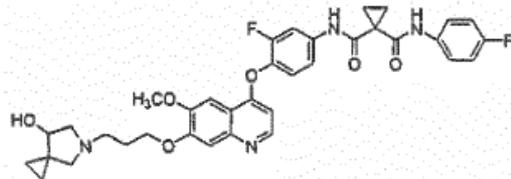
(69),



(70),

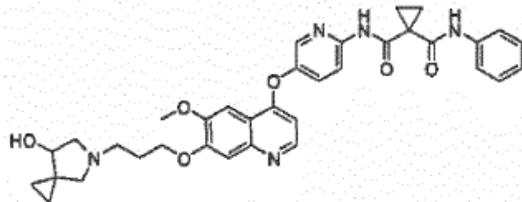


(74),



(77),

y



(78),

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