

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 131**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2008 PCT/CA2008/001538**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2009 WO09026717**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2008 E 08800252 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2183254**

54 Título: **Inhibidores de la actividad de la proteína tirosina cinasa**

30 Prioridad:

29.08.2007 US 968673 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2017

73 Titular/es:

**METHYLGENE INC. (100.0%)
7220 FREDERICK-BANTING
ST. LAURENT, QC H4S 2A1, CA**

72 Inventor/es:

**CLARIDGE, STEPHEN WILLIAM;
ISAKOVIC, LJUBOMIR;
MANNION, MICHAEL;
RAEPEL, STÉPHANE;
SAAVEDRA, OSCAR MARIO;
GAUDETTE, FRÉDÉRIC;
ZHAN, LIJIE;
ZHOU, NANCY Z.;
RAEPEL, FRANCK;
DÉZIEL, ROBERT;
VAISBURG, ARKADII y
UNO, TETSUYUKI**

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 635 131 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la actividad de la proteína tirosina cinasa

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**Solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica las ventajas de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Número de Serie 60/968.673,
10 presentada el 29 de agosto de 2007.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de la proteína tirosina cinasa. En particular la
15 invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de la proteína tirosina cinasa de los receptores del factor de crecimiento, dando como resultado la inhibición de la señalización de receptores, por ejemplo, la inhibición de la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF. Más particularmente, la invención se refiere a compuestos, composiciones y su uso en métodos para la inhibición de la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF.

20

Resumen de la técnica relacionada

Las tirosina cinasas pueden clasificarse como cinasas receptoras del factor del crecimiento (por ejemplo, EGFR, PDGFR, FGFR y erbB2) o no receptoras (por ejemplo, c-src y bcr-abl). Las tirosina cinasas de tipo receptor
25 constituyen aproximadamente 20 subfamilias diferentes. Las tirosina cinasas de tipo no receptor constituyen numerosas subfamilias. Estas tirosina cinasas tienen diversa actividad biológica. Las tirosina cinasas receptoras son enzimas grandes que expanden la membrana celular y poseen un dominio de unión extracelular para los factores de crecimiento, un dominio transmembrana, y una porción intracelular que actúa como una cinasa para fosforilar un residuo tirosina específico en las proteínas y, por lo tanto, para tener influencia en la proliferación celular. Una
30 actividad de la proteína cinasa aberrante o inapropiada puede contribuir a la aparición de patologías asociadas a dicha actividad de cinasa aberrante.

La angiogénesis es un componente importante de determinados procesos fisiológicos tales como embriogénesis y cicatrización de heridas pero la angiogénesis aberrante contribuye a algunos trastornos patológicos y en particular, al
35 crecimiento tumoral. El VEGF-A (factor de crecimiento endotelial vascular A) es un factor clave que estimula la neovascularización (angiogénesis) de los tumores. El VEGF induce proliferación y migración de las células endoteliales mediante señalización a través de dos receptores de afinidad, el receptor tirosina cinasa de tipo fms, Flt1 y el receptor que contiene el dominio de inserción de la cinasa, KDR. Estas respuestas de señalización dependen críticamente de la dimerización del receptor y la activación de actividad tirosina cinasa receptora
40 intrínseca (RTK). La unión del VEGF como homodímero unido a disulfuro estimula la dimerización del receptor y la activación del dominio RTK. La actividad cinasa autofosforila los residuos tirosina cinasa citoplasmáticos, que después sirven de sitios de unión para las moléculas implicadas en la propagación de una cascada de señalización. Aunque es probable que se aclaren múltiples vías para ambos receptores, la señalización de KDR es la más estudiada y se ha sugerido una respuesta mitogénica que implica las proteínas cinasa activadas por mitógeno ERK1
45 y ERK-2.

La alteración de la vía de señalización del receptor del VEGF es un atractivo agente terapéutico en el cáncer, ya que la angiogénesis es un prerrequisito para todo crecimiento de tumores sólidos y que el endotelio maduro permanece relativamente quiescente (con la excepción del sistema reproductivo femenino y la cicatrización de heridas). Se han
50 examinado numerosos enfoques experimentales a la inhibición de la señalización del VEGF, incluido el uso de anticuerpos neutralizantes, antagonistas del receptor, receptores solubles, construcciones antisentido y estrategias negativas dominantes.

A pesar de lo atractivo de la terapia antiangiogénica únicamente mediante inhibición del VEGF, existen varios
55 problemas que limitan este enfoque. Los niveles de expresión de VEGF pueden elevarse a causa de numerosos estímulos diversos y quizá lo más importante, el estado hipóxico de los tumores producido por la inhibición del VEGFr puede dar lugar a la inducción de factores que por sí mismos estimulen la invasión tumoral y la metástasis de modo que podrían debilitar el impacto de los inhibidores del VEGF como productos terapéuticos para el cáncer.

El HGF (factor de crecimiento hepatocitario) y el receptor del HGF, c-Met, están implicados en la capacidad de las células tumorales para debilitar la actividad de la inhibición del VEGF. Se ha sugerido que el HGF derivado de los fibroblastos estromales que rodean a las células tumorales o expresado por el propio tumor desempeña un papel crucial en la angiogénesis tumoral, la invasión y la metástasis. Por ejemplo, el crecimiento invasivo de determinadas células cancerosas se ve espectacularmente aumentado por las interacciones tumor-estroma en las que participa la vía de HGF/c-Met (receptor del HGF). El HGF, inicialmente identificado como potente mitógeno de los hepatocitos es secretado principalmente por las células estromales y el HGF secretado puede estimular la motilidad e invasión de varias células cancerosas que expresan c-Met de un modo paracrino. La unión de HGF a c-Met conlleva la fosforilación del receptor y la activación de la vía de señalización Ras/proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), de modo que se potencian los comportamientos malignos de las células cancerosas. Además, la estimulación de la propia vía de HGF/c-met puede producir la inducción de la expresión de VEGF, contribuyendo de este modo directamente a actividad angiogénica.

Por lo tanto, las estrategias o enfoques antiangiogénesis tumoral que se dirigen tanto a la señalización de VEGF/VEGFR como a la vía de señalización de HGF/c-met pueden eludir la capacidad de las células tumorales para superar la inhibición del VEGF solo y pueden representar mejores productos terapéuticos para el cáncer.

Las tirosinas cinasas también contribuyen a la patología de enfermedades, trastornos y condiciones oftalmológicas, tales como degeneración macular relacionada con la edad (AMD) y retinopatía diabética (DR). La ceguera de tales enfermedades se ha vinculado a anomalías en la neovascularización retinal. La formación de nuevos vasos sanguíneos se regula por factores de crecimiento tales como VEGF y HGF, que activan las tirosinas cinasas del receptor que dan como resultado el inicio de las rutas de señalización que conducen a fuga de plasma en la mácula, causando pérdida de visión. Recientemente, la tirosina cinasa del receptor Axl se ha visto implicada en el proceso de angiogénesis, regulando la supervivencia, movilidad e invasión celular. Por lo tanto, estas cinasas son dianas atractivas para el tratamiento de enfermedades oculares que implican neovascularización.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar una estrategia para controlar la neovascularización del ojo y desarrollar una estrategia para el tratamiento de enfermedades oculares.

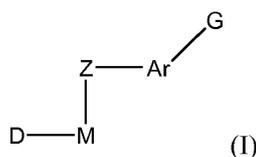
Los documentos CA 2 611 370 A1 y WO 2007/054831 A2 se refieren a compuestos y métodos para la inhibición de la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF. El documento CA 2 571 680 A1 describe compuestos que inhiben la actividad de la proteína tirosina cinasa de receptores del factor de crecimiento, tales como c-Met. El documento US 2007/0197537 A1 desvela compuestos de tiofeno heterobíciclicos que tienen actividad de la proteína tirosina cinasa. El documento CA 2 603 125 A1 se refiere a derivados de tienopiridina, derivados de quinolina y derivados de quinazolina que tienen actividad inhibidora de la autofosforilación de c-Met.

Se han descrito moléculas pequeñas que son inhibidores potentes de la actividad de la proteína tirosina cinasa, tales como aquellas de, por ejemplo, tanto KDR del receptor de VEGF como el c-met del receptor de HGF.

40 BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona nuevos compuestos que son útiles en los métodos para tratar una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de cinasa, por ejemplo, una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de la proteína tirosina cinasa, por ejemplo, una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de la proteína tirosina cinasa de los receptores del factor de crecimiento. La presente invención también proporciona nuevos compuestos que son útiles en los métodos para tratar una enfermedad sensible a la inhibición de la señalización de tirosina cinasa de tipo receptor, por ejemplo, una enfermedad sensible a inhibición de señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF. La enfermedad puede ser una enfermedad proliferativa celular. Los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad de la proteína tirosina cinasa. En una realización, los compuestos de la invención son inhibidores de función dual, capaces de inhibir tanto la señalización del receptor de VEGF como de HGF. Por consiguiente, la invención proporciona nuevos inhibidores de señalización del receptor de la proteína tirosina cinasa, tales como por ejemplo, señalización del receptor de VEGF y señalización del receptor de HGF, que incluye el KDR del receptor de VEGF y el c-met del receptor de HGF.

En un primer aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I) que son útiles como inhibidores de cinasa:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos, en la que

5 D se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un sistema anular heteroaromático de 6 miembros, furanilo, tetrahidropiridilo, tienilo, o pirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 o 2 grupos R³⁸ independientemente seleccionados, en los que

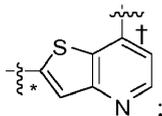
10 cada R³⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -C(O)NR³⁶R³⁹, -C(O)O-(CH₂)_nNR³⁶R³⁹, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iS(O)_i(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nR³⁶, -C(O)(CH₂)_iNR³⁹(CH₂)_nR³⁶, -(CH₂)_nP(=O)(alquilo C₁-C₆)₂, -(CH₂)_jNR³⁹CH₂(CH₂)_nP(=O)(alquilo C₁-C₆)₂, -NR¹³C(X¹)NR¹³-arilP(=O)(alquilo C₁-C₆)₂, -NR¹³C(X¹)NR¹³-heteroarilP(=O)(alquilo C₁-C₆)₂, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_i[O(CH₂)_i]_x(CH₂)_jR⁹⁹, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iSO₍₀₋₂₎(CH₂)_i[O(CH₂)_i]_j(CH₂)_jR⁹⁹, y -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_jR¹⁰⁰,

15 en los que cada j es un número entero que varía independientemente de 0 a 4, n es un número entero que varía de 0 a 6, x es un número entero que varía de 1 a 3, y los restos -(CH₂)_i- y -(CH₂)_n- de los grupos R³⁸ anteriores incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono donde n es un número entero entre 2 y 6;

20 R³⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 5-10 miembros) y -(CH₂)_nA⁴R³⁷, en los que cada n es un número que varía independientemente de 0 a 6, A⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, SO, y SO₂; y

(2) imidazolilo sustituido con alquilo C₁-C₆ y -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nR³⁶, en la que j es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 0 a 6, y R³⁶ es -(CH₂)_{n3}OR³⁷ en la que n3 es un número entero que varía de 0 a 6, en la que R³⁷ es alquilo C₁-C₆, y R³⁹ es H;

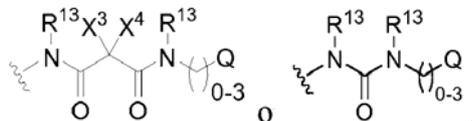
M es



Z es -O-;

Ar es un sistema anular aromático de 6 miembros que está sustituido con 0 a 4 grupos R²; y

G es



35 R³⁷ se selecciona independientemente entre H, -O-alquilo C₁-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₁₀, -O-(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), -O-(CH₂)_n(heterociclilo de 5-10 miembros), alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -O-(CH₂)_nA⁴-alquilo C₁-C₆, -O-(CH₂)_nA⁴-alqueno C₂-C₆, -O-(CH₂)_nA⁴-alqueno C₂-C₆ y -O-(CH₂)_nA⁴-cicloalquilo C₃-C₁₀;

40 R³⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -C(O)-O-alquil C₁-C₆-arilo y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios, con la condición de que cuando R³⁶ y R³⁹ estén unidos ambos al mismo nitrógeno, entonces R³⁶ y R³⁹ no esté ninguno unido al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

45 R⁹⁹ en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, P(=O)(OH)₂, -P(=O)(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₃H, -C(O)R³,

alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, -O(CH₂)₀₋₆arilo, -O(CH₂)₀₋₆heteroarilo, -(CH₂)₀₋₅(arilo), -(CH₂)₀₋₅(heteroarilo), alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, y -CH₂(CH₂)₀₋₄-T²;

R¹⁰⁰ es un macrociclo heteroalíclico de 12 a 24 miembros que contiene de 4 a 8 átomos de oxígeno;

5 R² en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, -O(CH₂)₀₋₆arilo, -O(CH₂)₀₋₆heteroarilo, -(CH₂)₀₋₅(arilo), -(CH₂)₀₋₅(heteroarilo), alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T²;

10 T² se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHET y -NEt₂;

cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H y R⁴;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en un alquilo (C₁-C₆), un arilo, un arilalquilo inferior, un heterociclilo y un heterocicilalquilo inferior, o

15 R³ y R⁴, tomados junto con un nitrógeno común al que están unidos, forman un heterociclilo de cinco a siete miembros, conteniendo el heterociclilo de cinco a siete miembros opcionalmente al menos un heteroátomo anular adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, O, S y P;

20 cada R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, -C(O)SR³, alcoxi C₁-C₄, C₁-C₄ alquiltio, -O(CH₂)₀₋₆arilo, -O(CH₂)₀₋₆heteroarilo, -(CH₂)₀₋₅(arilo), -(CH₂)₀₋₅(heteroarilo), -(CH₂)₀₋₅(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², alquilcarbonilo C₁₋₄, y un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a siete miembros; o

25 dos R¹³, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un heteroalíclico opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro de R⁶⁰, en el que el heteroalíclico puede tener hasta cuatro heteroátomos anulares, y el heteroalíclico puede tener un arilo o heteroarilo condensado al mismo, en cuyo caso el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro adicionales de R⁶⁰;

30 R⁶⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, alquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilalquilo y arilalquilo; o

dos R⁶⁰, cuando están unidos a un carbono no aromático, puede ser oxo; Q es alquilo C₁-C₆ o un sistema anular de tres a diez miembros, opcionalmente sustituido con entre

35 cero y cuatro de R²⁰; cada R²⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -O-trihalometilo, oxo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -OCF₃, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)C(O)OR³, -C(O)R³, -C(O)SR³, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, -O(CH₂)₀₋₆arilo, -O(CH₂)₀₋₆heteroarilo, -(CH₂)₀₋₅(arilo), -

40 -(CH₂)₀₋₅(heteroarilo), alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², alquilcarbonilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, un amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄ y un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a siete miembros; X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, CH₂, N-CN, N-O-alquilo, NH y N(alquilo C₁-C₆); y

45 cada uno de X³ y X⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, o X³ y X⁴ junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₄.

Debido a que los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de cinasa, son, por lo tanto, herramientas de búsqueda útiles para el estudio del papel de cinasas tanto en estados normales como de patología.

50 En una realización, la invención proporciona compuestos que son útiles como inhibidores de la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF y, por lo tanto, son herramientas de investigación útiles para el estudio del papel de VEGF y HGF tanto en estados normales y de patología.

La referencia a "un compuesto de la fórmula (I)", (o equivalentemente, "un compuesto de acuerdo con el primer aspecto", o "un compuesto de la presente invención", y similares), en el presente documento, se entiende que incluye referencia a sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros, enantiómeros y tautómeros del mismo, a menos que se indique de otro modo.

En un segundo aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de acuerdo con la

presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla racémica o escalémica, diastereómeros o enantiómeros del mismo, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto que es un inhibidor de la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención pueden usarse en un método de inhibición de la actividad de cinasa, por ejemplo, proteína tirosina cinasa, por ejemplo, actividad de tirosina cinasa de un receptor de factor de crecimiento, comprendiendo el método poner en contacto la cinasa con un compuesto de acuerdo con la presente invención, o con una composición de acuerdo con la presente invención. Además, los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención pueden usarse en un método para inhibir la señalización de tirosina cinasa de tipo receptor, por ejemplo, inhibiendo la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF. La inhibición puede ser en una célula o un organismo multicelular. Si es en una célula, el método comprende poner en contacto la célula con un compuesto de acuerdo con la presente invención, o con una composición de acuerdo con la presente invención. Si es en un organismo multicelular, el método comprende administrar al organismo, un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una composición de acuerdo con la presente invención. El organismo puede ser un mamífero, por ejemplo un primate, por ejemplo, un ser humano.

Los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención pueden usarse en un método para inhibir la angiogénesis, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con la presente invención. La angiogénesis a inhibir puede estar implicada en el crecimiento del tumor. La angiogénesis a inhibir es angiogénesis retiniana. El paciente puede ser un mamífero, por ejemplo, un primate, por ejemplo, un ser humano.

Los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención pueden usarse en un método para tratar (i) una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de cinasa, por ejemplo, una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de la proteína tirosina cinasa, por ejemplo, una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de la proteína tirosina cinasa de los receptores del factor de crecimiento; o (ii) una enfermedad sensible a la inhibición de la señalización de tirosina cinasa del tipo receptor, por ejemplo, una enfermedad sensible a la inhibición de la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF, comprendiendo el método administrar a un organismo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una composición de acuerdo con la presente invención. El organismo puede ser un mamífero, por ejemplo un primate, por ejemplo, un ser humano.

Los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención pueden usarse en un método para tratar una enfermedad proliferativa celular, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con la presente invención. La enfermedad proliferativa celular puede ser cáncer. El paciente puede ser un mamífero, por ejemplo, un primate, por ejemplo, un ser humano.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención para su uso en un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección oftálmica en un paciente. En una realización de este aspecto, la enfermedad está causada por angiogénesis coroidal. En algunas realizaciones de este aspecto, el paciente es un mamífero, por ejemplo, un primate, por ejemplo, un ser humano.

Lo mencionado anteriormente solamente resume ciertos aspectos de la invención, y no pretende ser de naturaleza limitante. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones, se describen más completamente a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

La invención proporciona compuestos que son útiles en métodos para inhibir la actividad de cinasa, por ejemplo, la actividad de proteína tirosina cinasa, por ejemplo, la actividad de la proteína cinasa receptora, por ejemplo, el receptor de VEGF KDR y el receptor de HGF c-met. La invención también proporciona composiciones que son útiles en métodos para inhibir la angiogénesis, tratar una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de cinasa, tratar enfermedades y afecciones de proliferación celular y tratar enfermedades, trastornos y afecciones oftálmicas. La bibliografía de patente y científica a la que se hace referencia en el presente documento, establece el conocimiento que está disponible para los expertos en la técnica. En el caso de inconsistencias, tiene prioridad la

presente divulgación.

Para los fines de la presente invención, se usarán las siguientes definiciones (a menos que se indique expresamente otra cosa):

5 Por simplicidad, los restos químicos se definen y se hace referencia a los mismos principalmente como restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.). No obstante, tales términos también se usan para expresar restos multivalentes correspondientes en las mismas circunstancias estructurales apropiadas evidentes para los expertos en la técnica. Por ejemplo, aunque un resto "alquilo" se refiere por lo general a un radical monovalente (por ejemplo $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), en ciertas circunstancias un resto de unión bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso los expertos en la técnica comprenderán que el alquilo será un radical divalente (por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que es equivalente al término "alquilenilo". (De igual modo, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se indique que es "arilo", los expertos en la técnica comprenderán que el término "arilo" se refiere al resto divalente correspondiente, arileno). Se sobreentiende que todos los átomos tienen sus números de valencia normales para la formación de enlaces (es decir, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O y 2, 4 o 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del S). En ocasiones, un resto puede definirse como, por ejemplo, $(\text{A})_a\text{-B-}$, en el que a es 0 o 1. En tales casos, cuando a es 0, el resto es B- y cuando a es 1, el resto es A-B-.

20 Por simplicidad, la referencia a un heterociclilo " $\text{C}_n\text{-C}_m$ " o heteroarilo " $\text{C}_n\text{-C}_m$ " se refiere a un heterociclilo o heteroarilo que tiene de "n" a "m" átomos anulares, donde "n" y "m" son números enteros. Por lo tanto, por ejemplo, un heterociclilo $\text{C}_5\text{-C}_6$ es un anillo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo, e incluye pirrolidinilo (C_5) y piperazinilo y piperidinilo (C_6); heteroarilo C_6 incluye, por ejemplo, piridilo y pirimidilo.

25 El término "hidrocarbilo" se refiere a un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico, cada uno según se define en el presente documento. Se usa un hidrocarbilo " C_0 " para hacer referencia a un enlace covalente. Por lo tanto, "hidrocarbilo $\text{C}_0\text{-C}_3$ " incluye un enlace covalente, metilo, etilo, etenilo, etinilo, propilo, propenilo, propinilo y ciclopropilo.

30 El término "alquilo" pretende indicar un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, como alternativa 1-8 átomos de carbono, y como alternativa 1-6 átomos de carbono. Otros ejemplos de grupos alquilo tienen de 2 a 12 átomos de carbono, como alternativa 2-8 átomos de carbono y como alternativa 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares. Un alquilo " C_0 " (como en "alquilo $\text{C}_0\text{-C}_3$ ") es un enlace covalente.

35 El término "alquenilo" pretende indicar un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, como alternativa 2-8 átomos de carbono, y como alternativa 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

40 El término "alquinilo" pretende indicar grupo alifático de cadena lineal o ramificada insaturado con uno o más triples enlaces carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, como alternativa 2-8 átomos de carbono, y como alternativa 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

45 Las expresiones "alquilenilo," "alquenileno" o "alquinileno" como se usan en el presente documento, pretenden referirse a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, respectivamente, como se ha definido anteriormente en el presente documento, que se sitúa entre y sirve para conectar dos grupos químicos diferentes. Los ejemplos de grupos alquilenilo incluyen, sin limitación, metileno, etileno, propileno y butileno. Los ejemplos de grupos alquenileno incluyen, sin limitación, etenileno, propenileno y butenileno. Los ejemplos de grupos alquinileno incluyen, sin limitación, etinileno, propinileno y butinileno.

El término "carbociclo", como se emplea en el presente documento, pretende indicar un resto cicloalquilo o arilo.

55 El término "cicloalquilo" pretende indicar un grupo hidrocarburo mono-, bi-, tri- o poli-cíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que tiene de aproximadamente 3 a 15 carbonos, como alternativa que tiene de 3 a 12 carbonos, como alternativa, de 3 a 8 carbonos, como alternativa, de 3 a 6 carbonos, y como alternativa 5 o 6 carbonos. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo está condensado a un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitación, ciclopenten-2-enona, ciclopenten-2-enol, ciclohex-2-

enona, ciclohex-2-enol, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.

El término "heteroalquilo" pretende indicar un grupo alifático saturado, parcialmente insaturado o insaturado, de
5 cadena lineal o ramificada, en el que uno o más átomos de carbono en el grupo se reemplazan independientemente por un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, y N.

El término "arilo" pretende indicar un resto aromático mono-, bi-, tri- o policíclico que comprende de uno a tres anillos
aromáticos. En ciertas realizaciones, el arilo es un resto aromático C₆-C₁₄, como alternativa, el grupo arilo es un
10 grupo arilo C₆-C₁₀, como alternativa, un grupo arilo C₆. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno y fluorenilo.

Las expresiones "aralquilo" o "arilalquilo" pretenden hacer referencia a un grupo que comprende un grupo arilo único
covalentemente a un grupo alquilo. Si se describe un grupo aralquilo como "opcionalmente sustituido", se pretende
15 que cualquiera o ambos de los restos arilo y alquilo puedan estar independientemente opcionalmente sustituidos o sin sustituir. En algunas realizaciones, el grupo aralquilo es alk (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo. Por simplicidad, cuando se escribe como "arilalquilo" este término, y los términos relacionados con el mismo, pretende indicar el orden de los grupos en un compuesto as "arilo - alquilo". De forma análoga, "alquil-arilo" pretende indicar el orden de los grupos en un compuesto como "alquil-arilo".
20

Las expresiones "heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" pretenden hacer referencia a un grupo que es una
estructura mono-, bi-, o policíclica que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 14 átomos, donde uno o
más átomos se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. La estructura anular puede
estar saturada, insaturada o parcialmente insaturada. En ciertas realizaciones, el grupo heterocíclico no es
25 aromático, en cuyo caso el grupo se conoce como un heterocicloalquilo. En una estructura bicíclica o policíclica, uno o más de los anillos pueden ser aromáticos; por ejemplo un anillo de un heterociclo bicíclico o uno o dos anillos de un heterociclo tricíclico pueden ser aromáticos, como en indano y 9,10-dihidro antraceno. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, sin limitación, epoxi, aziridinilo, tetrahidrofuranoílo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo y morfolino. En ciertas realizaciones, el grupo heterocíclico está
30 condensado a un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo. Los ejemplos de dichos heterociclos condensados incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolina y dihydrobenzofurano. Se excluyen específicamente del alcance de este término compuestos en los que un átomo O o S anular está adyacente a otro átomo O o S.

En ciertas realizaciones, el grupo heterocíclico es un grupo heteroarilo. Como se usa en este documento, el término
35 "heteroarilo" pretende indicar un grupo mono-, bi-, tri- o policíclico que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo, como alternativa 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo; que tiene 6, 10 o 14 electrones pi compartidos en una disposición cíclica; y que tiene, además de los átomos de carbono, entre uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. Por ejemplo, un grupo heteroarilo incluye, sin limitación, pirimidinilo, piridinilo, bencimidazolilo, tienilo, benzotiazolilo, benzofuranilo e indolinilo. Otros ejemplos de grupos heteroarilo
40 incluyen, sin limitación, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo e isoxazolilo.

Las expresiones "arileno", "heteroarileno" o "heterociclileno" pretenden hacer referencia a un grupo arilo, heteroarilo
o heterociclilo, respectivamente, como se ha definido anteriormente en el presente documento, que se sitúa entre y
45 sirve para conectar dos grupos químicos diferentes.

Los ejemplos de heterociclicos y heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, azetidino, acridinilo, azocinilo, benzidolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzofurilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo,
50 bencimidazolinilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzopiranilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, coumarinilo, decahidroquinolinilo, 1,3-dioxolano, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), furanilo, furopiridinilo (tal como fluor[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), furilo, furazanilo, hexahidroazepinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo,
55 indolizininilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxetanilo, 2-oxoazepinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo,

- piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolopiridilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalino, quinuclidinilo, tetrahydro-1,1-dioxotienilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiranilo, 5 tetrazolilo, tiazolidinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo), tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, triazinilazepinilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo), y xantenilo.
- 10 El término "azolilo", como se emplea en el presente documento, pretende indicar un grupo heterocíclico de cinco miembros saturado o insaturado que contiene dos o más heteroátomos, como átomos en el anillo, seleccionados el grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno, en el que al menos uno de los heteroátomos es un átomo de nitrógeno. Los ejemplos de grupos azolilo incluyen, pero sin limitación, imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

- Como se emplea en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, cuando un resto (por ejemplo, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, etc.) se describe como "opcionalmente sustituido", significa que el grupo tiene opcionalmente de uno a cuatro, como alternativa, de uno a tres, como alternativa uno o dos, sustituyentes no hidrógeno independientemente seleccionados. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, grupos halo, hidroxilo, oxo (por ejemplo, un -CH- anular sustituido con oxo es -C(O)-), nitro, halohidrocarbilo, hidrocarbilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, amino, acilamino, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, aminoalquilo, acilo, carboxi, hidroxialquilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonilo, aciloxi, ciano y ureido.
- 20 Los ejemplos de sustituyentes, que por sí mismos no están sustituidos adicionalmente (a menos que se indique expresamente otra cosa) son:

- (a) halo, ciano, oxo, carboxi, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino,
- 30 (b) alquilo C₁-C₅ o alquenoilo o arilalquilo imino, carbamoilo, azido, carboxamido, mercapto, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilo C₁-C₈, alquenoilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, alcoxycarbonilo C₁-C₈, ariloxycarbonilo, acilo C₂-C₈, acilamino C₂-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilalquiltio, ariltio, alquilsulfonilo C₁-C₈, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo C₁-C₈, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, N-alquilo C₀-C₆ carbamoilo, N,N-dialquilarbamoilo C₂-C₁₅, cicloalquilo C₃-C₇, ariloxi, arilalquilo éter, arilo, arilo condensado a un anillo cicloalquilo o heterociclo u otro arilo, heterociclo C₃-C₇, heteroarilo C₅-C₁₅ o cualquiera de estos anillos condensado o espirocondensado a un cicloalquilo, heterociclilo o arilo, donde cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más restos enumerados en (a), anteriormente; y
- 35 (c) $-(CR^{32}R^{33})_s-NR^{30}R^{31}$, en la que s es de 0 (en cuyo caso el nitrógeno está unido directamente al resto que está sustituido) a 6, cada uno de R³² y R³³ es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo o alquilo C₁-C₄, y cada uno de R³⁰ y R³¹ es independientemente hidrógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₁-C₈, alquenoilo C₁-C₈, carboxamido, alquil C₁-C₃-carboxamido, carboxamido-alquilo C₁-C₃, amidino, hidroxialquilo C₂-C₈, alquilarilo C₁-C₃, aril-alquilo C₁-C₃, alquilheteroarilo C₁-C₃, heteroaril-alquilo C₁-C₃, alquilheterociclilo C₁-C₃, heterociclil-alquilo C₁-C₃-alquilarbamoilo C₁-C₃, cicloalquil-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₂-C₈, alcoxi C₂-C₈-alquilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₈, ariloxycarbonilo, aril-alcoxycarbonilo C₁-C₃, heteroariloxycarbonilo, heteroaril-alcoxycarbonilo C₁-C₃, acilo C₁-C₈, alquil C₀-C₈-carbonilo, aril-alquil C₀-C₈-carbonilo, heteroaril-alquilcarbonilo C₀-C₈, cicloalquil-alquil C₀-C₈-carbonilo, alquil C₀-C₈-NH-carbonilo, aril-alquil C₀-C₈-NH-carbonilo, heteroaril-alquil C₀-C₈-NH-carbonilo, cicloalquil-alquil C₀-C₈-NH-carbonilo, alquil C₀-C₈-O-carbonilo, aril-alquil C₀-C₈-O-carbonilo, heteroaril-alquil C₀-C₈-O-carbonilo, cicloalquil-alquil C₀-C₈-O-carbonilo, alquilsulfonilo C₁-C₈, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquil C₁-C₈-NH-sulfonilo, arilalquil-NH-sulfonilo, aril-NH-sulfonilo, heteroarilalquilo-NH-sulfonilo, heteroaril-NH-sulfonilaroilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquil C₁-C₃, cicloalquil-alquil C₁-C₃, heterociclil-alquil C₁-C₃, heteroaril-alquil C₁-C₃, o grupo protector, donde cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más restos enumerados en (a), anteriormente; o
- 50 R³⁰ y R³¹ tomados junto con el N al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) anteriormente, un grupo protector, y (X³⁰-Y³¹-), en la que dicho heterociclilo también puede estar puenteado (formando un resto bicíclico con un puente metileno, etileno o propileno); en la que
- 55

X³⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, -alquil C₀-C₃-alquenil C₂-C₈-alquilo C₀-C₃, alquil C₀-C₃-alquinil C₂-C₈-alquilo C₀-C₃, alquil C₀-C₃-O-alquil C₀-C₃, HO-alquil C₀-C₃, alquil C₀-C₄-N(R³⁰)-alquil C₀-C₃, N(R³⁰)(R³¹)-alquil C₀-C₃, N(R³⁰)(R³¹)-alquenil C₀-C₃, N(R³⁰)(R¹¹)-alquinil C₀-C₃, (N(R³⁰)(R³¹))₂-C=N-, alquil C₀-C₃-S(O)₀₋₂-alquil C₀-C₃, CF₃-alquil C₀-C₃, heteroalquilo C₁-C₈, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquil C₁-C₃, cicloalquil-alquil C₁-C₃, heterocicilil-alquil C₁-C₃, heteroaril-alquil C₁-C₃, N(R³⁰)(R³¹)-heterocicilil-alquil C₁-C₃, donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes de (a); y

Y³¹ se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo, -O-, -N(R³⁰)-, -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -N(R³⁰)-C(O)-, -C(O)-N(R³⁰)-, -N(R³⁰)-C(S)-, -C(S)-N(R³⁰)-, -N(R³⁰)-C(O)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(NR³⁰)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(NR³¹)-, -C(NR³¹)-N(R³⁰)-, -N(R³⁰)-C(S)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(O)-O-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(S)-O-, -O-C(S)-N(R³¹)-, -S(O)₀₋₂-, -SO₂N(R³¹)-, -N(R³¹)-SO₂- y -N(R³⁰)-SO₂N(R³¹)-.

Un resto que está sustituido es uno en el que uno o más (por ejemplo de uno a cuatro, como alternativa, de uno a tres y como alternativa uno o dos) hidrógenos se han reemplazado independientemente con otro sustituyente químico. Como un ejemplo no limitante, los fenilos sustituidos incluyen 2-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-fluoro-3-propilfenilo. Como otro ejemplo no limitante, los n-octilos sustituidos incluyen 2,4-dimetil-5-etil-octilo y 3-ciclopentil-octilo. Se incluyen dentro de esta definición metilenos (-CH₂-) sustituidos con oxígeno para formar carbonilo -CO-.

Cuando hay dos sustituyentes opcionales unidos a átomos adyacentes de una estructura anular, tal como, por ejemplo, un fenilo, tiofenilo o piridinilo, los sustituyentes, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un cicloalquilo o heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos anulares.

En ciertas realizaciones, un grupo hidrocarbilo, heteroalquilo, heterocíclico y/o arilo está sin sustituir.

En otras realizaciones, un grupo hidrocarbilo, heteroalquilo, heterocíclico y/o arilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados.

Los ejemplos de sustituyentes en los grupos alquilo incluyen, pero sin limitación hidroxilo, halógeno (por ejemplo, un único sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo; en este último caso, grupos tales como CF₃ o un grupo alquilo que lleva Cl₃), oxo, ciano, nitro, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^e, -S(=O)₂R^e, -P(=O)₂R^e, -S(=O)₂OR^e, -P(=O)₂OR^e, -NR^bR^c, -NR^bS(=O)₂R^e, -NR^bP(=O)₂R^e, -S(=O)₂NR^bR^c, -P(=O)₂NR^bR^c, -C(=O)OR^e, -C(=O)R^a, -C(=O)NR^bR^c, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^c, -NR^bC(=O)OR^e, -NR^dC(=O)NR^bR^c, -NR^cS(=O)₂NR^bR^c, -NR^dP(=O)₂NR^bR^c, -NR^bC(=O)R^a o -NR^bP(=O)₂R^e, en los que R^a es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo o arilo; R^b, R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo o arilo, o dichos R^b y R^c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo; y R^e es alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo o arilo. En los sustituyentes ejemplares que se han mencionado anteriormente, los grupos tales como alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo, pueden estar opcionalmente sustituidos.

Los ejemplos de sustituyentes en los grupos alquenilo y alquinilo incluyen, pero sin limitación, alquilo o alquilo sustituido, así como los grupos mencionados como ejemplos de sustituyentes alquilo.

Los ejemplos de sustituyentes en los grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como los grupos mencionados anteriormente como ejemplos de sustituyentes alquilo. Otros ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, sustituyentes espiro-unidos o cíclicos condensados, por ejemplo cicloalquilo espiro-unido, cicloalquenilo espiro-unido, heterociclo espiro-unido (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalquenilo condensado, heterociclo condensado, o arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo que se han mencionado anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos.

Los ejemplos de sustituyentes en los grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como los grupos mencionados como ejemplos de sustituyentes alquilo. Otros ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, sustituyentes espiro-unidos o cíclicos condensados, por ejemplo, cicloalquilo espiro-unido, cicloalquenilo espiro-unido, heterociclo espiro-unido (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalquenilo condensado, heterociclo condensado, o arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo que se han mencionado anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos.

Los ejemplos de sustituyentes en los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, nitro, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como los grupos mencionados anteriormente como ejemplos de sustituyentes alquilo. Otros ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, grupos cíclicos condensados, tales como, cicloalquilo condensado, cicloalquenilo condensado, 5 heterociclo condensado, o arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y que se han mencionado anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos. Aún otros ejemplos de sustituyentes en los grupos arilo (fenilo, como un ejemplo no limitante) incluyen, pero sin limitación, haloalquilo y los grupos mencionados como ejemplos de sustituyentes alquilo.

10 Los ejemplos de sustituyentes en los grupos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, nitro, oxo (es decir, =O), ciano, alquilo, alquilo sustituido, así como los mencionados como ejemplos de sustituyentes alquilo. Otros ejemplos de sustituyentes en los grupos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, sustituyentes espiro-unidos o cíclicos condensados en cualquier punto o puntos de unión disponibles, por ejemplo cicloalquilo espiro-unido, cicloalquenilo espiro-unido, heterociclo espiro- 15 unido (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalquenilo condensado, heterociclo condensado y arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo que se han mencionado anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos.

En ciertas realizaciones, un grupo heterocíclico está sustituido en carbono, nitrógeno y/o azufre en una o más 20 posiciones. Los ejemplos de sustituyentes en nitrógeno incluyen, pero sin limitación alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, alcocarbonilo o aralcoxicarbonilo. Los ejemplos de sustituyentes en azufre incluyen, pero sin limitación, oxo y alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar independientemente opcionalmente oxidados, y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar independientemente opcionalmente cuaternizados.

25 Los sustituyentes ejemplares en los grupos anulares, tales como arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, incluyen halógeno, alcoxi y alquilo.

Los sustituyentes ejemplares en los grupos alquilo incluyen halógeno e hidroxilo.

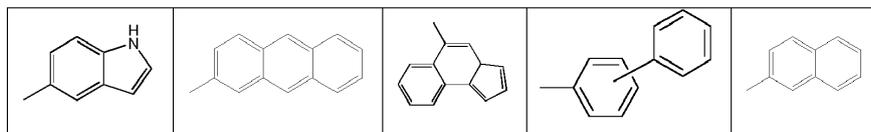
30 Un "halohidrocarbilo", como se emplea en el presente documento, es un resto hidrocarbilo, en el que de uno a todos los hidrógenos se han reemplazado con uno o más halo.

El término "halógeno" o "halo" como se emplea en el presente documento, se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo. 35 Como se emplea en el presente documento, el término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo o arilcarbonilo. El término "acilamino" se refiere a un grupo amida unido al átomo de nitrógeno (es decir, R-CO-NH-). El término "carbamoilo" se refiere a un grupo amida unido en el átomo carbonil carbono (es decir, NH₂-CO-). El átomo de nitrógeno de un sustituyente acilamino o carbamoilo está adicionalmente opcionalmente sustituido. El término "sulfonamido" se refiere a un sustituyente de sulfonamida unido por el azufre o el átomo de nitrógeno. El término 40 "amino" pretende incluir NH₂, alquilamino, dialquilamino (donde cada alquilo puede ser igual o diferente), arilamino y amino cíclicos. El término "ureido" como se emplea en el presente documento, se refiere a un resto urea sustituido o sin sustituir.

El término "radical" como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico que comprende uno o más 45 electrones desapareados.

Cuando se eligen sustituyentes opcionales entre "uno o más" grupos, se entenderá que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen dentro de uno de los grupos especificados o entre dentro de la combinación de todos los grupos especificados.

50 Además, los sustituyentes en los restos cíclicos (es decir, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo) incluyen restos monocíclicos de 5 a 6 miembros y bicíclicos de 9 a 14 miembros condensados al resto cíclico de partida para formar un sistema anular condensado bi- o tri-cíclico. Los sustituyentes en los restos cíclicos también incluyen restos monocíclicos de 5 a 6 miembros y bicíclicos de 9 a 14 miembros unidos al resto cíclico precursor mediante un enlace 55 covalente para formar un sistema bianular bi- o tri-cíclico. Por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido incluye, pero sin limitación, los siguientes:



Un resto "sin sustituir" (por ejemplo, cicloalquilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, etc.) se refiere a un resto como se ha definido anteriormente que no tiene ningún sustituyente opcional.

5 Un anillo carbocíclico saturado, parcialmente insaturado o insaturado de tres a ocho miembros es, por ejemplo, un anillo carbocíclico de cuatro a siete miembros, como alternativa, de cinco o seis miembros, saturado o insaturado. Los ejemplos de anillos carbocíclicos saturados o insaturados de tres a ocho miembros incluyen fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

10 Un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o insaturado de tres a ocho miembros contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre. El anillo heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros contiene, por ejemplo, uno o dos heteroátomos, siendo los átomos que constituyen el anillo restantes átomos de carbono. El anillo heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros es, como alternativa, un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cuatro a siete miembros, como alternativa, un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros. Los ejemplos de grupos heterocíclicos saturados o insaturados de tres a ocho miembros incluyen tienilo, piridilo, 1,2,3-triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piperazinilo, piperazino, piperidilo, piperidino, morfolinilo, morfolino, homopiperazinilo, homopiperazino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidropirrolilo y azepanilo.

20 Un grupo carboxílico y heterocíclico saturado o insaturado puede condensarse con otro grupo saturado o heterocíclico para formar un grupo bicíclico, por ejemplo, un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de nueve a doce miembros bicíclico. Los grupos bicíclicos incluyen naftilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 1,4-benzoxanilo, indanilo, indolilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

25 Cuando un grupo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con dos grupos alquilo C₁₋₆, los dos grupos alquilo pueden combinarse juntos para formar una cadena alquileo, por ejemplo una cadena alquileo C₁₋₃. Los grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen esta estructura entrecruzada incluyen biciclo[2.2.2]octanilo y norbornanilo.

30 Las expresiones "inhibidor de cinasa" e "inhibidor de la actividad de cinasa", y similares, se usan para identificar un compuesto que es capaz de interactuar con una cinasa e inhibir su actividad enzimática.

La expresión "inhibir la actividad enzimática de cinasa", se usa con referencia a la reducción de la capacidad de una cinasa para transferir un grupo fosfato a partir de una molécula donante, tal como ATP, a una molécula diana específica (sustrato). Por ejemplo, la inhibición de la actividad de cinasa puede ser de al menos aproximadamente el 10 %. En algunas realizaciones de la invención, dicha reducción de la actividad de cinasa es de al menos aproximadamente el 25 %, como alternativa, al menos aproximadamente el 50 %, como alternativa, al menos aproximadamente el 75 %, y como alternativa, al menos aproximadamente el 90 %. En otras realizaciones, la actividad de cinasa se reduce en al menos el 95 % y, como alternativa, en al menos el 99 %. El valor de CI₅₀ es la concentración del inhibidor de cinasa, que reduce la actividad de una cinasa hasta el 50 % de la enzima no inhibida.

Las expresiones "inhibidor de la señalización del receptor de VEGF" e "inhibidor de la señalización del receptor de HGF", se usan para identificar un compuesto que tiene una estructura como se define en el presente documento, que es capaz, respectivamente, de interactuar con un receptor de VEGF y un receptor de HGF e inhibir la actividad del receptor de VEGF y el receptor de HGF. En algunas realizaciones, dicha reducción de la actividad es de al menos aproximadamente el 50 %, como alternativa, al menos aproximadamente el 75 %, y como alternativa, al menos aproximadamente el 90 %. En otras realizaciones, la actividad se reduce en al menos el 95 % y, como alternativa, en al menos el 99 %.

50 La expresión "inhibir la cantidad eficaz", se refiere a indicar una dosificación suficiente para causar la inhibición de la actividad de cinasa. La cinasa puede estar en una célula, que a su vez, puede estar en un organismo multicelular. El organismo multicelular puede ser, por ejemplo, una planta, un hongo o un animal, por ejemplo, un mamífero y, por ejemplo, un ser humano. El hongo puede estar infectando una planta o un mamífero, por ejemplo, un ser humano, y podría localizarse, por lo tanto, en y/o sobre la planta o mamífero. Si la cinasa está en un organismo multicelular, el método de acuerdo con este aspecto de la invención, comprende la etapa de administrar al organismo un compuesto

o composición de acuerdo con la presente invención.

En una realización ejemplar, dicha inhibición es específica, es decir, el inhibidor de cinasa reduce la capacidad de una cinasa para transferir un grupo fosfato de una molécula donante, tal como ATP, a una molécula diana específica (sustrato), a una concentración que es inferior a la concentración del inhibidor que se requiere para producir otro efecto biológico no relacionado. Por ejemplo, la concentración del inhibidor requerida para la actividad inhibidora de cinasa es al menos, 2 veces inferior, como alternativa, al menos 5 veces inferior, como alternativa al menos 10 veces inferior, y como alternativa al menos 20 veces inferior, que la concentración requerida para producir un efecto biológico no relacionado.

10

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se emplea en el presente documento, es una cantidad de un compuesto de la invención, que cuando se administra a un paciente, provoca el efecto terapéutico deseado. El efecto terapéutico es dependiente de la enfermedad que se trata y los resultados deseados. Como tal, el efecto terapéutico puede ser el tratamiento de una patología. Además, el efecto terapéutico puede ser la inhibición de la actividad de cinasa. La cantidad de un compuesto de la invención, que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz", variará dependiendo del compuesto, la patología y su gravedad, la edad del paciente a tratar, y similares. La cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse rutinariamente por un experto en la técnica.

En una realización, el efecto terapéutico es la inhibición de la angiogénesis. La expresión "inhibición de la angiogénesis", se usa para representar una capacidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención para retardar el crecimiento de vasos sanguíneos, preferiblemente nuevos vasos sanguíneos en contacto con el inhibidor, en comparación con los vasos sanguíneos sin contacto. En una realización, la angiogénesis es angiogénesis tumoral. La expresión "angiogénesis tumoral" pretende indicar la proliferación de vasos sanguíneos que penetran en un crecimiento canceroso, tal como un tumor. En otra realización, la angiogénesis es formación anormal de vasos sanguíneos en el ojo.

En una realización ejemplar, la angiogénesis es retardada en al menos un 25 % en comparación con la angiogénesis de vasos sanguíneos sin contacto, como alternativa, al menos un 50 %, como alternativa, al menos un 75 %, como alternativa, al menos un 90 %, como alternativa, al menos un 95 %, y como alternativa, al menos un 99 %. Como alternativa, la angiogénesis se inhibe en un 100 % (es decir, los vasos sanguíneos no aumentan en tamaño o número). En ciertas realizaciones, la expresión "inhibición de la angiogénesis", incluye la regresión en el número o tamaño de vasos sanguíneos, en comparación con vasos sanguíneos sin contacto. Por lo tanto, un compuesto de acuerdo con la invención que inhibe la angiogénesis, puede inducir el retardo del crecimiento de vasos sanguíneos, detener el crecimiento de vasos sanguíneos, o inducir la regresión del crecimiento de vasos sanguíneos.

35

En otra realización, el efecto terapéutico es el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección oftálmica. La expresión "tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico", pretende indicar la capacidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico exudativo y/o inflamatorio, un trastorno relacionado con permeabilidad y/o integridad de vasos retinianos deteriorados, un trastorno relacionado con la ruptura de microvasos retinianos que conduce a hemorragia focal, una enfermedad de la parte posterior del ojo, una enfermedad retiniana, o una enfermedad del frente del ojo, u otra enfermedad, trastorno o afección oftálmica.

En una realización, la enfermedad, trastorno o afección oftálmica incluyen, pero sin limitación, degeneración macular relacionada con la edad (ARMD), degeneración macular exudativa (también conocida como degeneración macular relacionada con la edad "húmeda" o neovascular (húmeda-AMD), edema macular, degeneración macular disciforme por edad, edema macular cistoide, edema palpebral, edema retiniano, retinopatía diabética, neuroretinopatía macular aguda, corioretinopatía serosa central, corioretinopatía, neovascularización coroidal, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, retinopatías arteriales y venosas obstructivas (por ejemplo, oclusión venosa retiniana u oclusión arterial retiniana), oclusión de la vena retiniana central, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la vena retiniana ramificada, cambios del fondo hipertensivo, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales retinianas, enfermedad de Coat, telangiectasis parafoveal, oclusión de la vena hemiretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de la arteria retiniana ramificada, enfermedad de la arteria carótida (CAD), ageítis ramificada escarchada, retinopatía de células falciformes, y otras hemoglobiopatías, estrías angioides, edema macular que se origina como un resultado de etiologías tales como enfermedad (por ejemplo, edema macular diabético), lesión ocular o cirugía ocular, isquemia retiniana o degeneración producida, por ejemplo, por lesión, trauma o tumores, uveítis, iritis, vasculitis retiniana, endoftalmítis, panoftalmítis, oftalmía metastásica, coroiditis, epitelitis del pigmento retiniano, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, episcleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento retiniano exudativo,

55

5 úlcera corneal, úlcera de la conjuntiva, queratitis numular crónica, queratitis de Thygeson, úlcera de Mooren progresiva, una enfermedad inflamatoria ocular causada por infección vírica o bacteriana o por una operación oftálmica, una enfermedad inflamatoria ocular causada por una lesión física al ojo, y un síntoma causado por una lesión física al ojo, y un síntoma causado por una enfermedad inflamatoria ocular que incluye comezón, erupción, edema y úlcera, eritema, eritema exudativo multiforme, eritema nodoso, eritema anular, escleroderma, dermatitis, edema angioneurótico, edema laríngeo, edema de la glotis, laringitis subglótica, bronquitis, rinitis, faringitis, sinusitis, laringitis u otitis media.

10 En otra realización, la enfermedad, trastorno o afección oftálmica incluye, pero sin limitación, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, edema retiniano, oclusión de la vena retiniana, glaucoma neovascular, retinopatía de premadurez, degeneración retiniana pigmentaria, uveítis, neovascularización corneal o vítreoretinopatía proliferativa.

15 En otra realización, la enfermedad, trastorno o afección oftálmica es degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética o edema retiniano.

20 En otra realización, el efecto terapéutico es inhibición de neovascularización retiniana. La expresión "inhibición de neovascularización retiniana" pretende indicar la capacidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, para retardar el crecimiento de vasos sanguíneos en el ojo, por ejemplo, nuevos vasos sanguíneos que se originan de venas retinianas, por ejemplo, para retardar el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos que se originan a partir de las venas retinianas y que se extienden a lo largo de la superficie interna (vítrea) de la retina.

25 En una realización ejemplar, la neovascularización retiniana es retardada en al menos un 25 % en comparación con la neovascularización retiniana de los vasos sanguíneos sin contacto, como alternativa, al menos un 50 %, como alternativa, al menos un 75 %, como alternativa, al menos un 90 %, como alternativa, al menos un 95 %, y como alternativa, al menos un 99 %. Como alternativa, la neovascularización retiniana se inhibe en un 100 % (es decir, los vasos sanguíneos no aumentan en tamaño o número). En ciertas realizaciones, la expresión "neovascularización retiniana", incluye la regresión en el número o tamaño de vasos sanguíneos, en comparación con vasos sanguíneos sin contacto. Por lo tanto, un compuesto de acuerdo con la invención que inhibe la neovascularización retiniana, puede inducir el retardo del crecimiento de vasos sanguíneos, detener el crecimiento de vasos sanguíneos, o inducir la regresión del crecimiento de vasos sanguíneos.

30

35 En otra realización, el efecto terapéutico es inhibición de la proliferación celular. La expresión "inhibición de la proliferación celular", se usa para representar una capacidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención para retardar el crecimiento de las células en contacto con el inhibidor, en comparación con las células sin contacto. Una valoración de proliferación celular se puede hacer contando células en contacto y sin contacto usando un Contador de Células Coulter (Coulter, Miami, Fla.) o un hemacitómetro. Cuando las células están en un crecimiento sólido (por ejemplo, un tumor u órgano sólido), tal valoración de la proliferación celular puede hacerse midiendo el crecimiento con calibradores, o comparando el tamaño del crecimiento de células en contacto con células sin contacto.

40

45 En una realización ejemplar, el crecimiento de las células en contacto con el inhibidor se retrasa en al menos un 25 % en comparación con el crecimiento de células sin contacto, como alternativa, al menos un 50 %, como alternativa, al menos un 75 %, como alternativa, al menos un 90 %, como alternativa, al menos un 95 %, y como alternativa, al menos un 99 %. Como alternativa, la proliferación celular se inhibe en un 100 % (es decir, las células en contacto no aumentan en número). En ciertas realizaciones, la expresión "inhibir la proliferación celular" incluye una reducción en el número o tamaño de las células en contacto, en comparación con las células sin contacto. Por lo tanto, un compuesto de acuerdo con la invención que inhibe la proliferación en una célula en contacto puede inducir a la célula en contacto a experimentar un retraso de crecimiento, a experimentar una detención del crecimiento, a experimentar la muerte celular programada (es decir, apoptosis), o a experimentar la muerte celular necrótica.

50

55 En algunas realizaciones, la célula en contacto es una célula neoplásica. La expresión "célula neoplásica" se usa para representar una célula que muestra el crecimiento celular aberrante. En ciertas realizaciones, el crecimiento celular aberrante de una célula neoplásica es un crecimiento celular aumentado. Una célula neoplásica puede ser una célula hiperplásica, una célula que muestra una carencia de la inhibición de contacto del crecimiento *in vitro*, una célula de tumor benigno que no es susceptible a metástasis *in vivo*, o una célula cancerosa que es susceptible a metástasis *in vivo* y que puede repetirse después de intentar la eliminación. El término "tumorigénesis", se usa para representar la inducción de la proliferación celular que conduce al desarrollo de un crecimiento neoplásico.

En algunas realizaciones, la célula en contacto se encuentra en un animal. Por lo tanto, se describe en el presente documento un método para tratar una enfermedad o afección proliferativa celular en un animal, que comprende administrar a un animal que necesite tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención. En ciertas realizaciones ejemplares, el animal es un mamífero, por ejemplo, un mamífero domesticado. En algunas realizaciones, el animal es un ser humano.

La expresión "enfermedad o afección proliferativa celular", pretende referirse a cualquier afección caracterizada por un crecimiento celular aberrante, preferiblemente una proliferación celular anormalmente aumentada. Los ejemplos de dichas enfermedades y afecciones proliferativas celulares susceptibles a inhibición y tratamiento, incluyen, pero sin limitación, cáncer. Los ejemplos de tipos particulares de cáncer incluyen, pero sin limitación, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, leucemia y cáncer renal. En realizaciones particulares, se describe en el presente documento un método para inhibir la proliferación celular neoplásica en un animal que comprende administrar a un animal que tiene al menos una célula neoplásica presente en su cuerpo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

El término "paciente" como se emplea en el presente documento, para los fines de la presente invención incluye, seres humanos y otros animales, por ejemplo, mamíferos y otros organismos. Por lo tanto, los compuestos y composiciones de la presente invención y los métodos descritos en el presente documento son aplicables son aplicables tanto para aplicaciones de terapia humana como veterinaria. En ciertas realizaciones el paciente es un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

Los términos "tratar", "tratamiento", o similares, como se usan en el presente documento, incluyen el tratamiento de una patología en un organismo, e incluye al menos uno de: (i) prevenir la aparición de la patología, en particular, cuando dicho animal está predispuesto a la patología pero aún no ha sido diagnosticado; (ii) inhibir la patología, es decir, parcial o completamente detener su desarrollo; (iii) aliviar la patología, es decir, causar la regresión de síntomas de la patología, o mejorar un síntoma de la enfermedad; y (iv) inversión o regresión del estado de la patología, preferiblemente eliminación o cura de la enfermedad. En ciertas realizaciones de la presente invención, el organismo es un animal, por ejemplo, un mamífero, por ejemplo, un primate, por ejemplo, un ser humano. Como se conoce en la técnica, los ajustes para administración sistémica frente a localizada, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, interacción farmacológica, la gravedad de la afección, etc., puede ser necesario, y variará de manera comprobable con experimentación de rutina por un experto en la técnica. En ciertas realizaciones, los términos "tratar", "tratamiento", o similares, como se usan en el presente documento, incluyen el tratamiento de una patología en un organismo, e incluye al menos uno de (ii), (iii) e (iv) anteriores.

La administración puede ser por cualquier ruta, incluyendo sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal, o intrarrectal. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se administran por vía intravenosa en un entorno hospitalario. En ciertas realizaciones diferentes, la administración puede ser por la ruta oral.

Los ejemplos de rutas de administración para enfermedades, trastornos y afecciones oftálmicas incluyen, pero sin limitación, sistémica, periocular, retrobulbar, intracanalicular, inyección intravital, tópica (por ejemplo, gotas para los ojos), inyección subconjuntival, subtenoniana, transcleral, intracameral, subretinal, electroporación e implante de liberación sostenida. Otras rutas de administración, otros sitios de inyección u otras formas de administración para situaciones oftálmicas, serán conocidas o contempladas por un experto en la técnica, y pretenden estar dentro del alcance de la presente invención.

En ciertas realizaciones de la presente invención, las rutas de administración para enfermedades, trastornos y afecciones oftálmicas incluyen, tópica, inyección subconjuntival, inyección intravítrea u otras rutas oculares, sistémicamente, u otros métodos conocidos por un experto en la técnica a un paciente después de la cirugía ocular.

En ciertas otras realizaciones de la presente invención, las rutas de administración para enfermedades, trastornos y afecciones oftálmicas incluyen, tópica, intravítrea, transcleral, periocular, conjuntival, subtenoniana, intracameral, subretiniana, subconjuntival, retrobulbar, o intracanalicular.

En ciertas otras realizaciones de la presente invención, las rutas de administración para enfermedades, trastornos y afecciones oftálmicas incluyen administración tópica (por ejemplo, gotas para los ojos), administración sistémica (por ejemplo, oral o intravenosa), inyección subconjuntival, inyección periocular, inyección intravítrea e implante quirúrgico.

En ciertas otras realizaciones de la presente invención, las rutas de administración para enfermedades, trastornos y afecciones oftálmicas incluyen inyección intravítrea, inyección periocular e implante de liberación sostenida.

En ciertas otras realizaciones de la presente invención, una inyección intraocular puede ser en la vítreo (intravítrea),
5 bajo la conjuntiva (subconjuntiva), detrás del ojo (retrobulbar), en la esclera, bajo la cápsula de Tenon (subtenoniana), o puede ser en forma de depósito.

Los compuestos de la presente invención forman sales, que también están dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), en el presente documento se
10 entiende que incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique de otro modo.

El término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases orgánicas y/o inorgánicas. Además, cuando un compuesto de la presente invención contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación, una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitación,
15 un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas (que muestran efectos toxicológicos mínimos o ningún efecto toxicológico no deseado), fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Las sales de los compuestos de la invención pueden formarse, por ejemplo, haciendo
20 reaccionar un compuesto de la presente invención con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que las sales precipitan o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Los compuestos de la presente invención que contienen un resto básico, tal como, pero sin limitación, una amina o un anillo de piridina o imidazol, pueden formar sales con una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales
25 de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos (tal como las formadas con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, hidroxietanosulfonatos (por ejemplo, 2-hidroxietanosulfonatos),
30 lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos (por ejemplo, 2-naftalenosulfonatos), nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (por ejemplo, 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tal como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

Los compuestos de la presente invención que contienen un resto ácido, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formar sales con una diversidad de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas),
35 sales como benzatinas, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glicamidas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutil y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, decilo, cloruros, bromuros y yoduros de laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo),
45 y otros.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende indicar sales que conservan la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente y muestran efectos mínimos o ningún efecto toxicológico deseado. Los ejemplos de dichas sales incluyen, pero sin limitación, sales
50 formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmoico, ácido alginico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido poligalacturónico. Otras sales incluyen sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables
55 conocidas por los expertos en la técnica, que específicamente incluyen la sal de amonio cuaternario de la fórmula --NR+Z--, en la que R es hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un contraión, que incluye cloruro, bromuro, yoduro, --O--alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamoato, mandeloato, benciloato, y difenilacetato).

Otro aspecto de la invención proporciona composiciones que incluyen un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la presente invención como se describe en el presente documento, o una mezcla racémica, mezcla escalémica, diastereómero, enantiómero o tautómero del mismo. Por ejemplo, en una realización de la invención, una composición comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la presente invención como se describe en el presente documento presente en al menos aproximadamente un 30 % de exceso enantiomérico o diastereomérico. En ciertas realizaciones de la invención, el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, está presente en al menos un 50 %, al menos aproximadamente un 80 %, o incluso al menos un 90 % de exceso enantiomérico o diastereomérico. En algunas otras realizaciones de la invención, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable está presente en al menos aproximadamente el 95 %, como alternativa, al menos aproximadamente un 98 % y como alternativa, al menos aproximadamente un 99 % de exceso enantiomérico o diastereomérico. En otras realizaciones de la invención, un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable está presente como una mezcla sustancialmente racémica.

Algunos compuestos de la invención pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), y debe entenderse que la invención abarca todos estos isómeros ópticos, enantioméricos, diastereoisómeros y geométricos. La invención también comprende todas las formas tautómeras de los compuestos desvelados en el presente documento. Cuando los compuestos de la invención incluyen centros quirales, la invención incluye los isómeros enantiomérica y/o diastereoméricamente puros de dichos compuestos, las mezclas enriquecidas enantiomérica y/o diastereoméricamente de tales compuestos, y las mezclas racémicas y escalares de tales compuestos. Por ejemplo, una composición puede incluir una mezcla de enantiómeros o diastereómeros de un compuesto de Fórmula (I) en al menos aproximadamente un 30 % de exceso diastereomérico o enantiomérico. En ciertas realizaciones de la invención, el compuesto está presente en al menos un 50 % de exceso enantiomérico o diastereomérico, en al menos aproximadamente un 80 % de exceso enantiomérico o diastereomérico, o incluso en al menos un 90 % de exceso enantiomérico o diastereomérico. En ciertas realizaciones de la invención, el compuesto está presente en al menos aproximadamente el 95 %, como alternativa, en al menos aproximadamente el 98 % de exceso enantiomérico o diastereomérico, y como alternativa, en al menos aproximadamente el 99 % de exceso enantiomérico o diastereómero.

Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R. Las formas racémicas se pueden resolver mediante métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de precursores quirales/intermedios o de los racematos por cualquier método adecuado, incluyendo, sin limitación, métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

El término "profármaco" pretende representar un compuesto unido covalentemente a un vehículo, cuyo profármaco es capaz de liberar el principio activo cuando el profármaco se administra a un sujeto mamífero. La liberación del principio activo se produce *in vivo*. Los profármacos se pueden preparar mediante técnicas conocidas por un experto en la técnica. Estas técnicas generalmente modifican grupos funcionales apropiados en un compuesto dado. Sin embargo, estos grupos funcionales modificados regeneran grupos funcionales originales mediante manipulación de rutina o *in vivo*. Los profármacos de compuestos de la invención incluyen compuestos en los que se modifica un grupo hidroxí, amino, carboxílico o similar. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formiato y benzoato), carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxí o amino en compuestos de la presente invención, amidas (por ejemplo, trifluoroacetilamino, acetilamino, y similares), y similares.

Los compuestos de la invención se pueden administrar tal cual o como profármaco, por ejemplo, en forma de un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo*. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxi o hidroxí es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol precursor. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen alcóximetil C₁-C₆ ésteres (por ejemplo, metoximetilo), alcanoiloximetil C₁-C₆ ésteres (por ejemplo, pivaloiloximetilo), ftalidil ésteres, cicloalcoxycarbonilo C₃-C₈-alquil C₁-C₆ ésteres (por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo); 1,3-dioxolen-2-onilmetil ésteres (por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo); y alcóxicarboniloxietil C₁-C₆ ésteres (por ejemplo, 1-metoxicarboniloxietil) y pueden formarse en cualquier grupo carboxi apropiado en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxí incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres de α -aciloxialquilo y compuestos relacionados que como resultado de la hidrólisis *in vivo* de la descomposición del éster para dar el grupo hidroxí precursor. Los ejemplos de

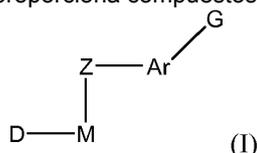
α -aciloxialquilo éteres incluyen acetoximatoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de los grupos de formación de éster hidrolizables *in vivo* para hidroxi incluyen alcanóilo, benzoílo, fenilacetilo y benzoílo sustituido y fenilacetilo, alcocarbonilo (para dar alquil carbonato ésteres), dialquilcarbamoílo y *N*-(*N,N*-dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoílo (para dar carbamatos), *N,N*-dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en 5 benzoílo incluyen morfolino y piperazino unidos desde un átomo de nitrógeno del anillo a través de un grupo metileno a la posición 3 o 4 del anillo de benzoílo. Un valor adecuado para una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un *N*-alquilo C₁-C₆ o *N,N*-di-alquilo C₁-C₆ amida tal como *N*-metilo, *N*-etilo, *N*-propilo, *N,N*-dimetilo, *N*-etil-*N*-metilo o *N,N*-dietil amida.

10 Tras la administración a un sujeto, el profármaco experimenta una conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la presente invención, o, por ejemplo, una sal y/o solvato del mismo. Los solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, hidratos.

A lo largo de la memoria descriptiva, se identifican realizaciones de uno o más sustituyentes químicos. También se incluyen combinaciones de diversas realizaciones. Por ejemplo, la invención describe ciertas realizaciones de D en los compuestos y describe ciertas realizaciones del grupo G. Por lo tanto, como ejemplo, también se contemplan dentro del alcance de la invención compuestos en los que los ejemplos de D son como se describen y en los que los ejemplos del grupo G son como se describen.

20 Compuestos

De acuerdo con una realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros y 25 enantiómeros de los mismos, en la que D, M, Z, Ar, y G son como se han definido anteriormente.

En una realización de los compuestos de acuerdo con la presente, D esta sustituido con un grupo R³⁸.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, D se selecciona entre el grupo que consiste en

30

y

en los que los miembros de dicho grupo están sustituidos con 1 o 2 grupos R^{38} seleccionados independientemente.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, D es piridilo, furanilo, tetrahidropiridilo, tienilo, o pirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 o 2 grupos R^{38} seleccionados independientemente.

5 En otra realización de acuerdo con la presente invención, D es piridilo, sustituido con 1 o 2 grupos R^{38} independientemente seleccionados.

10 En otra realización de acuerdo con la presente invención, D es piridilo, sustituido con un R^{38} .

En otra realización de la presente invención, cada R^{38} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-C(O)O-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j$ (alquilo C_{1-C_6}), $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_j]_x(CH_2)_jR^{99}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ y $-C(O)(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{16}$.

15 En otra realización de la presente invención, R^{36} se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C_{1-C_6} y $-(CH_2)_nA^4R^{37}$, por ejemplo, $-R^{36}$ es $(CH_2)_nOR^{37}$, o $-(CH_2)_nSR^{37}$, en las que cada n es un número que varía independientemente de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0), en las que R^{37} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-C_6} , alqueno C_{2-C_6} , alquino C_{2-C_6} y cicloalquilo C_3-C_{10} .

20 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en la que j es 1 y n es 2.

En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(CH_2)_jNH(CH_2)_nA^4R^{37}$.

25 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(CH_2)_jNH(CH_2)_nOR^{37}$, en la que j es 1 o 2 y n es 2.

30 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(CH_2)NH(CH_2)_2OR^{37}$, en la que R^{37} es alquilo C_{1-C_6} , por ejemplo $-CH_3$.

En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(CH_2)NH(CH_2)_3OR^{37}$, en la que R^{37} es alquilo C_{1-C_6} , por ejemplo $-CH_3$.

35 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(CH_2)_2NH(CH_2)_2OR^{37}$, en la que R^{37} es alquilo C_{1-C_6} , por ejemplo $-CH_3$.

En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(CH_2)_2NH(CH_2)_3OR^{37}$, en la que R^{37} es alquilo C_{1-C_6} , por ejemplo $-CH_3$.

40 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j$ (alquilo C_{1-C_6}), por ejemplo, $-(CH_2)NH(CH_2)_2S(O)_2CH_3$.

En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-C(O)(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$.

45 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-C(O)NR^{39}(CH_2)_2OR^{37}$.

En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-C(O)NH(CH_2)_2OR^{37}$, en la que R^{37} es alquilo C_{1-C_6} , por ejemplo $-CH_3$.

50 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-C(O)O-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$.

En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-C(O)O-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$, en la que cada uno de R^{36} y R^{39} es independientemente alquilo C_{1-C_6} , por ejemplo $-CH_3$.

55 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_n$ cicloalquilo C_3-C_7 , por ejemplo $-(CH_2)NH$ cicloalquilo C_3 .

En otra realización de la presente invención cada R^{38} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste

en $-(\text{CH}_2)_n\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_6)_2$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_6)_2$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{X}^1)\text{NR}^{13}\text{-arilP}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_6)_2$ y $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{X}^1)\text{NR}^{13}\text{-heteroarilP}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_6)_2$, en las que X^1 es, por ejemplo, O o S.

- 5 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_n\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_6)_2$.
- En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_6)_2$.
- En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_n\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_3)_2$.
- 10 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_3)_2$.
- En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_n\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$.
- En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$.
- 15 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_6)_2$.
- En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_j\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_6)_2$.
- 20 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_6)_2$.
- En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_6)_2$.
- 25 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_3)_2$.
- En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_3)_2$.
- 30 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_3)_2$.
- En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$.
- 35 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_1\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_2\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_6)_2$.
- En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_1\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_6)_2$.
- 40 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_1\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_3)_2$.
- En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_1\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_3)_2$.
- 45 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} es independientemente $-(\text{CH}_2)_1\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$.
- En otra realización de la presente invención, cada R^{38} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{-arilP}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_6)_2$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{13}\text{-arilP}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_6)_2$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{-heteroarilP}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_6)_2$ y $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{13}\text{-heteroarilP}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_6)_2$.
- 50 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{-arilP}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_3)_2$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{13}\text{-arilP}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_3)_2$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{-heteroarilP}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_3)_2$ y $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{13}\text{-heteroarilP}(=\text{O})(\text{alquilo C}_1\text{-C}_3)_2$.
- 55 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} se selecciona independientemente entre $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_i[\text{O}(\text{CH}_2)]_x(\text{CH}_2)_j\text{R}^{99}$, en la que R^{99} se selecciona entre NH_2 y $-\text{NR}^{39}\text{R}^4$.
- En otra realización de la presente invención, cada R^{38} se selecciona independientemente entre $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_i[\text{O}(\text{CH}_2)]_x(\text{CH}_2)_j\text{R}^{99}$, en la que R^{99} es NH_2 .

En otra realización de la presente invención, cada R^{38} se selecciona independientemente entre $-(CH_2)_jNH(CH_2)_i[O(CH_2)_j](CH_2)_kR^{99}$, en la que R^{99} es NH_2 .

- 5 En otra realización de la presente invención, cada R^{38} se selecciona independientemente entre $-(CH_2)_1NH(CH_2)_2-3[O(CH_2)_2]_{2-3}(CH_2)_{0-1}R^{99}$, en la que R^{99} es NH_2 .

En otra realización de la presente invención, cada R^{38} se selecciona independientemente entre $-(CH_2)_1NH(CH_2)_3[O(CH_2)_2]_3(CH_2)_1R^{99}$ y $-(CH_2)_1NH(CH_2)_2[O(CH_2)_2]_2R^{99}$, en las que R^{99} es NH_2 .

10

En otra realización de la presente invención, R^{38} es $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en la que R^{36} es $-(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$, por ejemplo $-(CH_2)_{n3}OR^{37}$, en la que cada $n3$ es un número que varía independientemente de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0), en la que R^{37} es alquilo C_1-C_6 , y R^{39} es $-C(O)-$ alquilo C_1-C_3 , por ejemplo $-C(O)-CH_3$.

15

En otra realización de la presente invención, D está sustituido con R^{38} como se describe en el presente documento, y sustituido además con halo.

- 20 En otra realización de la presente invención, D es piridinilo, y R^{38} es $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}-$
 $(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(alquilo C_1-C_6)_2-NR^{13}C(X^1)NR^{13}-arilP(=O)(alquilo C_1-C_6)_2$ o $-NR^{13}C(X^1)NR^{13}-$
heteroarilP(=O)(alquilo C_1-C_6)₂, en las que X^1 es, por ejemplo, O o S.

En otra realización de la presente invención, R^{39} es H o alquilo C_1-C_6 .

- 25 En otra realización de la presente invención, R^{39} es H.

- En otra realización de la presente invención, D está sustituido con uno o dos (como alternativa uno) R^{38} , en la que dicho R^{38} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-C(O)O-$
 $(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j(alquilo C_1-C_6)$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ y $-C(O)(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en las que
30 cada j es un número entero seleccionado independientemente de 0 a 4 (como alternativa, de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa, de 2 a 6, como alternativa, de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), i es 2 o 3, R^{39} es H o alquilo C_1-C_6 , y R^{36} se selecciona entre el grupo que consiste en H, -
OH, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-(CH_2)_{n3}(arilo C_6-C_{10})$, $-(CH_2)_{n3}(\text{heterociclilo de 5-10 miembros})$ y $-(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$,
por ejemplo $-(CH_2)_{n3}OR^{37}$ o $-(CH_2)_{n3}SR^{37}$, en las que cada $n3$ es un número entero seleccionado
35 independientemente que varía de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0), y R^{37} es H o alquilo C_1-C_6 , por ejemplo, alquilo C_1-C_6 , como alternativa alquilo C_1-C_2 .

- De acuerdo con otra realización de la presente invención, D es piridinilo sustituido con uno o dos (como alternativa uno) R^{38} , en la que dicho R^{38} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-C(O)NR^{36}R^{39}$,
40 $-C(O)O-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j(alquilo C_1-C_6)$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ y $-C(O)(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en
las que j es un número entero seleccionado independientemente de 0 a 4 (como alternativa, de 1 a 4, como alternativa, de 1 a 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa, de 2 a 6, como alternativa,
de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), i es 2 o 3, R^{39} es H o alquilo C_1-C_6 , y R^{36} se selecciona entre el grupo que consiste
45 en H, -OH, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-(CH_2)_{n3}(arilo C_6-C_{10})$, $-(CH_2)_{n3}(\text{heterociclilo de 5-10 miembros})$ y -
 $(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$, por ejemplo $-(CH_2)_{n3}OR^{37}$ o $-(CH_2)_{n3}SR^{37}$, en las que $n3$ es un número entero que varía de 0 a 6 (como
alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0), y R^{37} es H o alquilo C_1-
 C_6 , por ejemplo, alquilo C_1-C_6 , como alternativa alquilo C_1-C_2 .

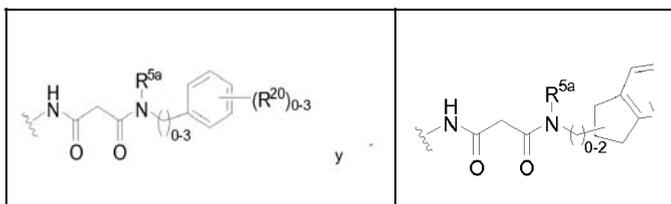
- En otra realización de la presente invención, D está sustituido con uno o dos (como alternativa uno) R^{38} , en la que
50 cada uno de dicho R^{38} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-(CH_2)_nP(=O)(alquilo C_1-C_6)_2$, $-(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(alquilo C_1-C_6)_2$, $-NR^{13}C(X^1)NR^{13}-arilP(=O)(alquilo C_1-C_6)_2$ y $-NR^{13}C(X^1)NR^{13}-$
heteroarilP(=O)(alquilo C_1-C_6)₂, en las que X^1 es, por ejemplo, O o S, j es un número entero de 0 a 4 (como
alternativa, de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa,
de 2 a 6, como alternativa, de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), R^{39} es H o alquilo C_1-C_6 , y R^{36} se selecciona entre el
55 grupo que consiste en H, -OH, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-(CH_2)_{n3}(arilo C_6-C_{10})$, $-(CH_2)_{n3}(\text{heterociclilo de 5-10 miembros})$ y $-(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$,
por ejemplo $-(CH_2)_{n3}OR^{37}$ o $-(CH_2)_{n3}SR^{37}$, en las que $n3$ es un número entero que varía
de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0), y R^{37} es
H o alquilo C_1-C_6 , por ejemplo, alquilo C_1-C_6 , como alternativa alquilo C_1-C_2 .

De acuerdo con otra realización de la presente invención, D es piridinilo sustituido con uno o dos (por ejemplo, uno) R^{38} , en el que cada uno de dicho R^{38} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-(CH_2)_nP(=O)(alquilo\ C_1-C_6)_2$, $-(CH_2)_nNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(alquilo\ C_1-C_6)_2$, $-NR^{13}C(X^1)NR^{13}-arilP(=O)(alquilo\ C_1-C_6)_2$ y $-NR^{13}C(X^1)NR^{13}-heteroarilP(=O)(alquilo\ C_1-C_6)_2$, en las que X^1 es, por ejemplo, O o S, en las que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa, de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa, de 2 a 6, como alternativa, de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), R^{39} es H o alquilo C_1-C_6 , y R^{36} se selecciona entre el grupo que consiste en H, $-OH$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-(CH_2)_n(arilo\ C_6-C_{10})$, $-(CH_2)_n(heterociclilo\ de\ 5-10\ miembros)$ y $-(CH_2)_nA^4R^{37}$, por ejemplo, $-(CH_2)_nOR^{37}$ o $-(CH_2)_nSR^{37}$, en las que cada n es un número entero seleccionado independientemente que varía de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0), y R^{37} es H o alquilo C_1-C_6 , por ejemplo, alquilo C_1-C_6 , como alternativa alquilo C_1-C_2 .

De acuerdo con otra realización de la presente invención, A^4 es O.

15 De acuerdo con una realización de la presente invención, Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R^2 , por ejemplo, con entre cero y cuatro halo.

En otra realización de la presente invención, G se selecciona entre el grupo que consiste en



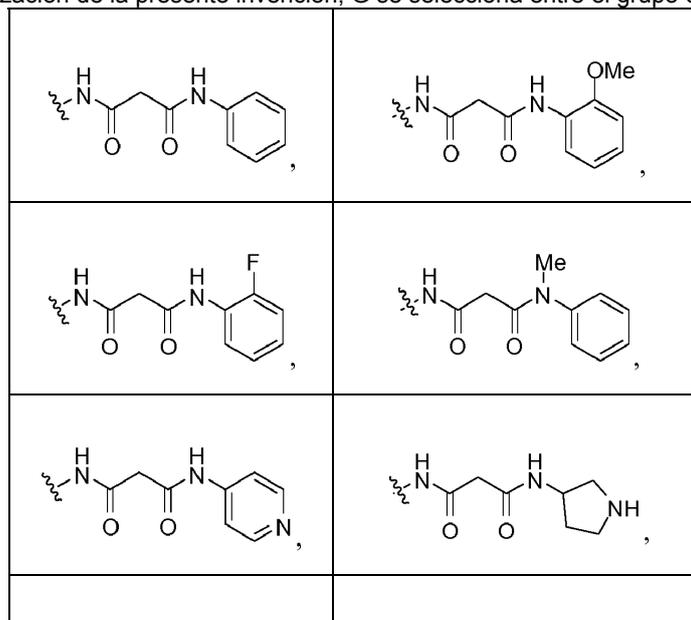
20

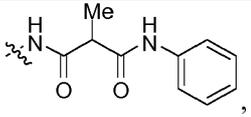
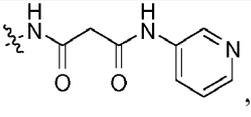
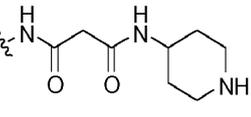
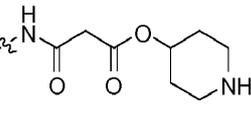
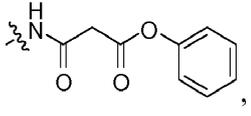
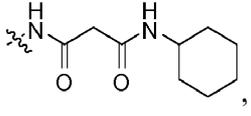
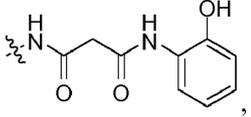
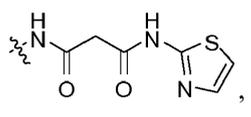
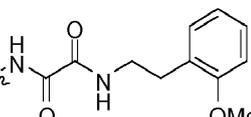
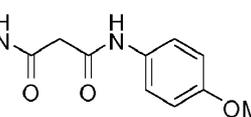
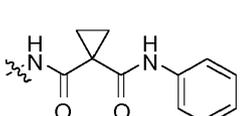
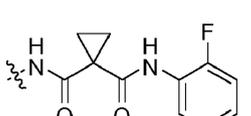
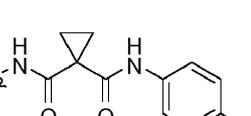
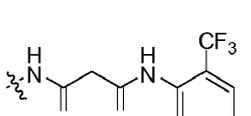
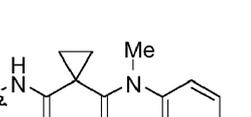
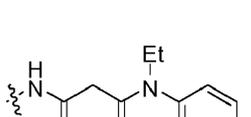
en las que R^{5a} es $-H$ o alquilo (C_1-C_6); y

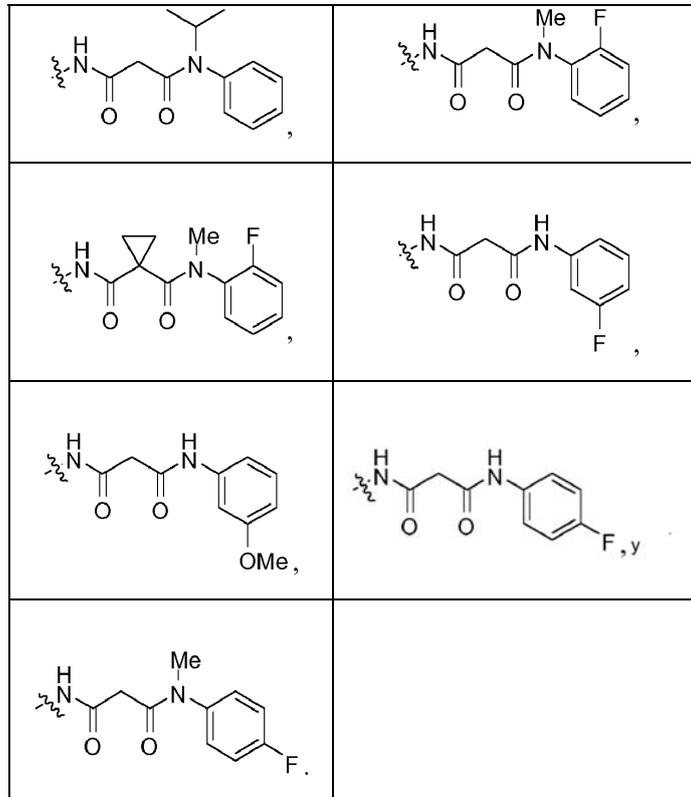
R^{10} es un azolilo, en las que uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente sustituidos con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en un halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , trihalometilo, nitro, amino opcionalmente independientemente sustituido por uno o dos de alquilo C_{1-4} , un alcóxicarbonil C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , un alquilcarbonilo C_{1-4} y un alquilo C_{3-5} cíclico.

25

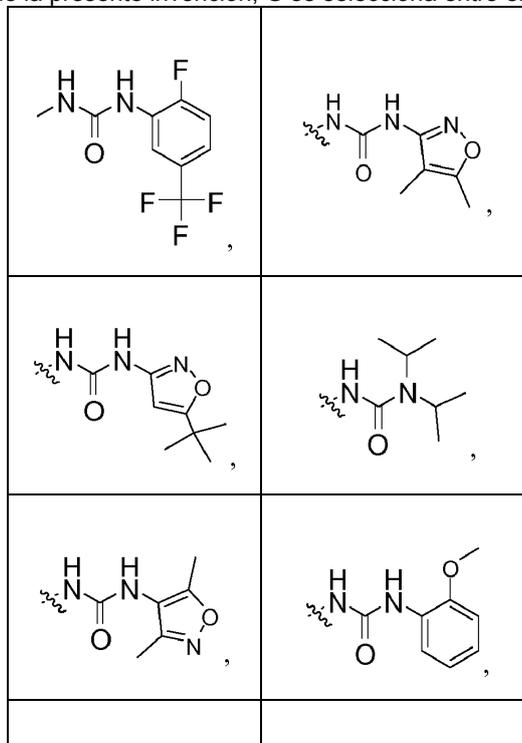
De acuerdo con otra realización de la presente invención, G se selecciona entre el grupo que consiste en

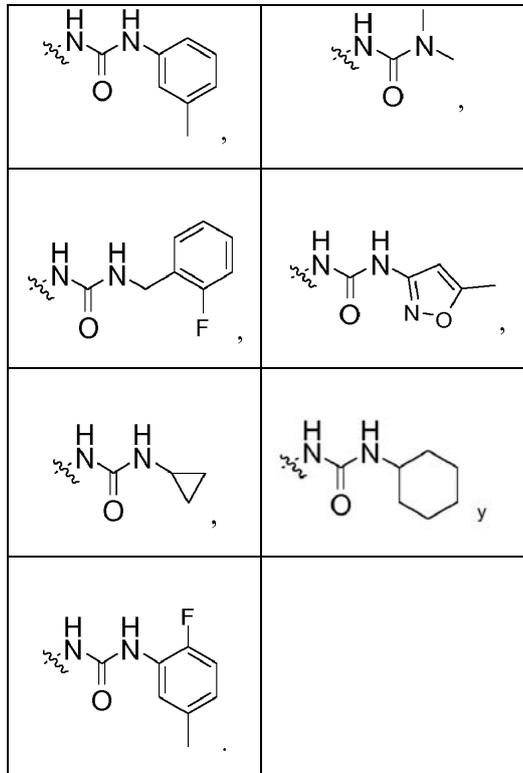


 <chem>CC(=O)Nc1ccc(N)cc1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1ccncc1</chem>
 <chem>CC(=O)Nc1ccncc1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1ccncc1</chem>
 <chem>CC(=O)Nc1ccc(O)cc1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1ccncc1</chem>
 <chem>CC(=O)Nc1ccc(N)cc1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1ccncc1</chem>
 <chem>CC(=O)Nc1ccc(O)cc1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(OC)cc1</chem>
 <chem>CC(=O)Nc1ccc(N)cc1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(N)cc1</chem>
 <chem>CC(=O)Nc1ccc(N)cc1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>
 <chem>CC(=O)Nc1ccc(O)cc1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(CC)cc1</chem>

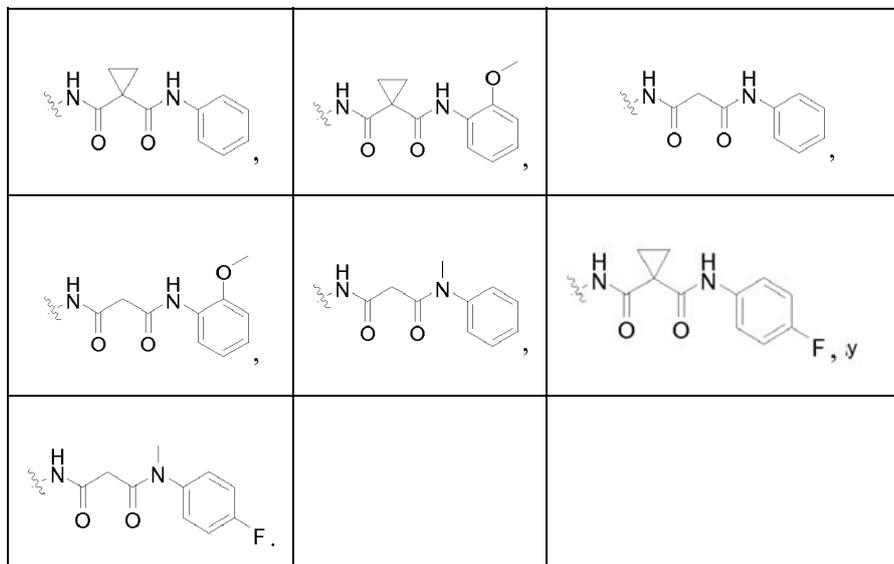


De acuerdo con otra realización de la presente invención, G se selecciona entre el grupo que consiste en





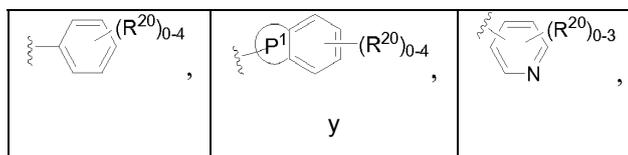
De acuerdo con otra realización de la presente invención, G se selecciona entre el grupo que consiste en



5 De acuerdo con otra realización de la presente invención, R¹³ es H.

En otra realización de los compuestos de acuerdo con la presente invención, Q se selecciona entre el grupo que consiste en

--	--	--



en las que P¹ es un anillo de cinco miembros, que incluye los dos átomos de carbono compartidos del anillo aromático al que P¹ está condensado, y en las que P¹ contiene opcionalmente entre uno y tres heteroátomos.

- 5 En otra realización de los compuestos de acuerdo con la presente invención, Q se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, fenazinilo, tetrahidroisoquinolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiridinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo, benzotienilo, y oxadiazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro de R²⁰.

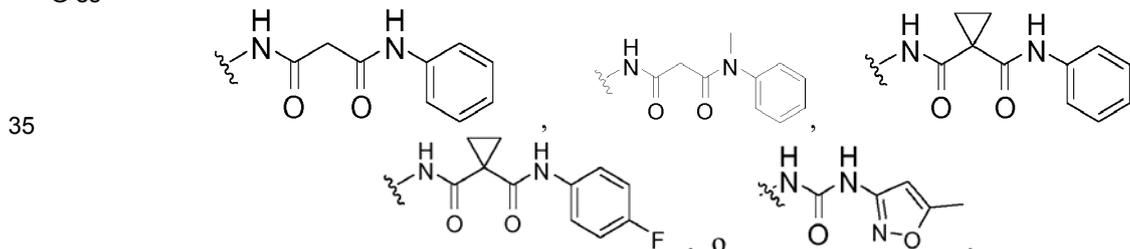
De acuerdo con otra realización de la presente invención, Q es fenilo, opcionalmente sustituido con entre cero y cuatro de R²⁰.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, Q está sustituido con un halógeno y un alqueno o alquino.

- 20 De acuerdo con otra realización de la presente invención, Q es fenilo sustituido por un halógeno y un alqueno o alquino.

En otra realización de la presente invención,

- D es piridinilo, sustituido con 1 o 2 grupos R³⁸ seleccionados independientemente, en los que cada dicho R³⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -(CH₂)_nP(=O)(alquilo C₁-C₆)₂, -(CH₂)_jNR³⁹CH₂(CH₂)_nP(=O)(alquilo C₁-C₆)₂, -NR¹³C(X¹)NR¹³-arilP(=O)(alquilo C₁-C₆)₂ y -NR¹³C(X¹)NR¹³-heteroarilP(=O)(alquilo C₁-C₆)₂ (por ejemplo, -(CH₂)_jNR³⁹CH₂(CH₂)_nP(=O)(alquilo C₁-C₆)₂, en las que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa, de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa, de 2 a 6, como alternativa, de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), R³⁹ es H o alquilo C₁-C₆, y R³⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -(CH₂)_{n3}(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_{n3}(heterociclilo de 5-10 miembros) y -(CH₂)_{n3}A⁴R³⁷, por ejemplo, -(CH₂)_{n3}OR³⁷ o -(CH₂)_{n3}SR³⁷, en las que n3 es un número entero que varía de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0), y R³⁷ es H o alquilo C₁-C₆, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, como alternativa alquilo C₁-C₂; y G es



- en las que dichos grupos fenilo de G están opcionalmente sustituidos con 0 a 4 (como alternativa, de 0 a 2, como alternativa 1) R²⁰ seleccionados independientemente, en los que cada R²⁰ se selecciona entre, por ejemplo, halógeno, trihalometilo, alcoxi, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆. En algunas realizaciones, R²⁰ es halógeno. En algunas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R², por ejemplo con entre cero y cuatro halo.

En otra realización de la presente invención,

- D es imidazolilo sustituido con alquilo C₁-C₆ (por ejemplo Me) y -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nR³⁶, en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa, de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa, de 2 a 6, como alternativa, de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), y R³⁶ es -(CH₂)_{n3}OR³⁷, en la que

cada n_3 es un número que varía independientemente de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa, 1 o 0, como alternativa 0), en la que R^{37} es alquilo C_1-C_6 , y R^{39} es H.

En otra realización de la presente invención,

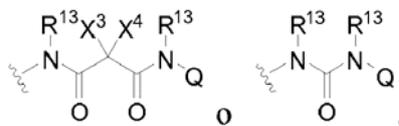
- 5 D es imidazolilo sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo C_1-C_6 (por ejemplo Me) y en un átomo de carbono con $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa, de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa, de 2 a 6, como alternativa, de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), y R^{36} es $-(CH_2)_{n_3}OR^{37}$ en la que cada n_3 es un número que varía independientemente de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa, 1 o 0, como alternativa 0), en la que R^{37} es alquilo C_1-C_6 , y R^{39} es H.

En otra realización de la presente invención,

- 15 D es imidazolilo sustituido con alquilo C_1-C_6 (por ejemplo Me) y $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa, de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa, de 2 a 6, como alternativa, de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), y R^{36} es $-(CH_2)_{n_3}OR^{37}$ en la que cada n_3 es un número que varía independientemente de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa, 1 o 0, como alternativa 0), en la que R^{37} es alquilo C_1-C_6 , y R^{39} es H; y Ar es fenilo sustituido con al menos un halógeno, por ejemplo, un F.

20 En otra realización de la presente invención,

- D es imidazolilo sustituido con alquilo C_1-C_6 (por ejemplo Me) y $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa, de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa, de 2 a 6, como alternativa, de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), y R^{36} es $-(CH_2)_{n_3}OR^{37}$, en la que cada n_3 es un número que varía independientemente de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa, 1 o 0, como alternativa 0), en la que R^{37} es alquilo C_1-C_6 , y R^{39} es H; Ar es fenilo sustituido con al menos un halógeno, por ejemplo, un F; y G es

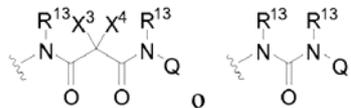


en las que

- 30 R^{13} es H.

En otra realización de la presente invención,

- 35 D es imidazolilo sustituido con alquilo C_1-C_6 (por ejemplo Me) y $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa, de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa, de 2 a 6, como alternativa, de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), y R^{36} es $-(CH_2)_{n_3}OR^{37}$, en la que cada n_3 es un número que varía independientemente de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa, 1 o 0, como alternativa 0), en la que R^{37} es alquilo C_1-C_6 , y R^{39} es H; Ar es fenilo sustituido con al menos un halógeno, por ejemplo, un F; y G es



40

en las que

R^{13} es H;

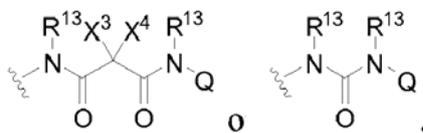
cada uno de X^3 y X^4 es H o, tomados junto con el carbono al que están unidos, son ciclopropilo; y

- 45 Q es cicloalquilo, heteroarilo o fenilo, opcionalmente sustituido con 0 a 4 R^{20} seleccionados independientemente.

En otra realización de la presente invención,

- 50 D es imidazolilo sustituido con alquilo C_1-C_6 (por ejemplo Me) y $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa, de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa, de 2 a 6, como alternativa, de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), y R^{36} es $-(CH_2)_{n_3}OR^{37}$, en la que cada n_3 es un número que varía independientemente de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a

2, como alternativa, 1 o 0, como alternativa 0), en la que R^{37} es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, Me), y R^{39} es H; Ar es fenilo sustituido con al menos un halógeno, por ejemplo, un F; y G es



5 en la que

R^{13} es H;

cada uno de X^3 y X^4 es H o, tomados junto con el carbono al que están unidos, son ciclopropilo; y

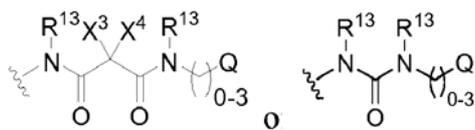
10 Q es ciclopropilo, isoxazol o fenilo, opcionalmente sustituido con 0 a 2 R^{20} seleccionados independientemente, por ejemplo, halógeno (por ejemplo, F), alquilo C_1-C_6 o $-CF_3$.

En otra realización de la presente invención,

D es piridinilo sustituido con $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa, de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa, de 2 a 6, como alternativa, de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), y R^{36} es $-(CH_2)_{n3}OR^{37}$ en la que cada $n3$ es un número que varía independientemente de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa, 1 o 0, como alternativa 0), en la que R^{37} es alquilo C_1-C_6 , y R^{39} es H;

Ar es un arilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R^2 ; y

G es



20

en las que Q está opcionalmente sustituido con 0 a 4 R^{20} seleccionados independientemente.

En otra realización de la presente invención,

25 D es piridinilo sustituido con $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa, de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa, de 2 a 6, como alternativa, de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), y R^{36} es $-(CH_2)_{n3}OR^{37}$ en la que cada $n3$ es un número que varía independientemente de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa, 1 o 0, como alternativa 0), en la que R^{37} es alquilo C_1-C_6 , y R^{39} es H; y

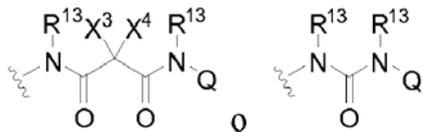
Ar es fenilo sustituido con al menos un halógeno, por ejemplo, un F.

30

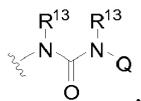
En otra realización de la presente invención,

35 D es piridinilo sustituido con $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa, de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa, de 2 a 6, como alternativa, de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), y R^{36} es $-(CH_2)_{n3}OR^{37}$ en la que cada $n3$ es un número que varía independientemente de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa, 1 o 0, como alternativa 0), en la que R^{37} es alquilo C_1-C_6 , y R^{39} es H; Ar es fenilo sustituido con al menos un halógeno, por ejemplo, un F; y

G es



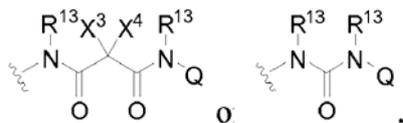
40 por ejemplo,



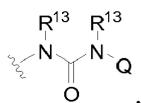
en la que R^{13} es H.

En otra realización de la presente invención,

- D es piridinilo sustituido con $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa, de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa, de 2 a 6, como alternativa, de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), y R^{36} es $-(CH_2)_{n3}OR^{37}$ en la que cada $n3$ es un número que varía independientemente de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa, 1 o 0, como alternativa 0), en la que R^{37} es alquilo C_1-C_6 , y R^{39} es H;
Ar es fenilo sustituido con al menos un halógeno, por ejemplo, un F; y
G es



10 por ejemplo,

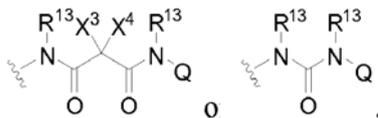


en la que

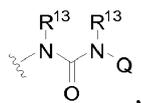
- 15 R^{13} es H;
cada uno de X^3 y X^4 es H o, tomados junto con el carbono al que están unidos, son ciclopropilo; y
Q es cicloalquilo, heteroarilo o fenilo, opcionalmente sustituido con 0 a 4 R^{20} seleccionados independientemente.

En otra realización de la presente invención,

- 20 D es piridinilo sustituido con $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa, de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa, de 2 a 6, como alternativa, de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), y R^{36} es $-(CH_2)_{n3}OR^{37}$ en la que cada $n3$ es un número que varía independientemente de 0 a 6 (como alternativa, de 0 a 4, como alternativa, de 0 a 2, como alternativa, 1 o 0, como alternativa 0), en la que R^{37} es alquilo C_1-C_6 (preferiblemente, Me), y R^{39} es H;
25 Ar es fenilo sustituido con al menos un halógeno, por ejemplo, un F; y
G es



por ejemplo,

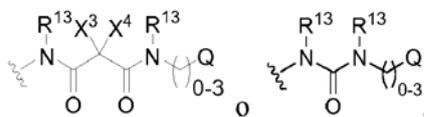


30 en la que

- 35 R^{13} es H o alquilo C_1-C_6 ;
cada uno de X^3 y X^4 es H o, tomados junto con el carbono al que están unidos, son ciclopropilo; y
Q es ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridina o fenilo, opcionalmente sustituido con 0 a 2 R^{20} seleccionados independientemente, por ejemplo, halógeno (por ejemplo, F), alquilo C_1-C_6 , $-S(O)_2$ alquilo (C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, $-C(O)$ alquilo (C_1-C_6) o $-CF_3$.

En otra realización de la presente invención,

- 40 D es tetrahidropiridina sustituida con $-C(O)(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en la que j es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 0 a 6, y R^{36} es $-(CH_2)_{n3}OR^{37}$ en la que $n3$ es un número entero que varía de 0 a 6, en la que el R^{37} es alquilo C_1-C_6 , y R^{39} es H;
Ar es fenilo sustituido con al menos un halógeno; y
G es



en la que

Q es cicloalquilo, heteroarilo o fenilo (por ejemplo, ciclopropilo, fenilo o isoxazol), opcionalmente sustituido con 0 a 4 R^{20} seleccionados independientemente (por ejemplo halógeno, $-CF_3$ o -alquilo C_1-C_6).

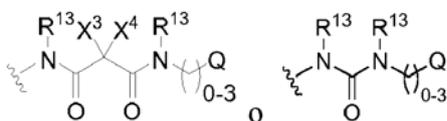
5

En otra realización de la presente invención,

D es tetrahidropiridina sustituida en nitrógeno con $-C(O)(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en la que j es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 0 a 6, y R^{36} es $-(CH_2)_{n3}OR^{37}$ en la que n3 es un número entero que varía de 0 a 6, en la que el R^{37} es alquilo C_1-C_6 , y R^{39} es H;

10 Ar es fenilo sustituido con al menos un halógeno; y

G es



en las que

15 Q es cicloalquilo, heteroarilo o fenilo (por ejemplo, ciclopropilo, fenilo o isoxazol), opcionalmente sustituido con 0 a 4 R^{20} seleccionados independientemente (por ejemplo, halógeno, $-CF_3$ o -alquilo C_1-C_6).

Ciertos compuestos de las fórmulas anteriores pueden prepararse generalmente de acuerdo con los siguientes Esquemas. Los tautómeros de los compuestos de las fórmulas anteriores también están dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma libre, hidrato o sal, y pueden obtenerse por métodos ilustrados por los siguientes esquemas a continuación.

20

Los siguientes ejemplos y preparaciones describen la manera y proceso de elaboración y uso de la invención y son ilustrativos en lugar de limitantes. Los compuestos representados a continuación que no se incluyen por las reivindicaciones adjuntas se dan únicamente para fines comparativos.

25

Los ejemplos de compuestos de acuerdo con la invención incluyen los descritos en los ejemplos a continuación. Los compuestos se nombraron usando Chemdraw Ultra versión 10.0 o versión 8.0.3, que están disponibles a través de CambridgeSoft.com, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140, o se obtienen a partir de los mismos.

30

Los datos presentados en el presente documento demuestran los efectos inhibidores de los inhibidores de cinasa de la invención. Estos datos llevan a esperar razonablemente que los compuestos de la invención son útiles no sólo para la inhibición de la actividad de cinasa, la actividad de proteína tirosina cinasa, u otras realizaciones de los mismos, tales como, la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF, pero también como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer y crecimiento tumoral.

35

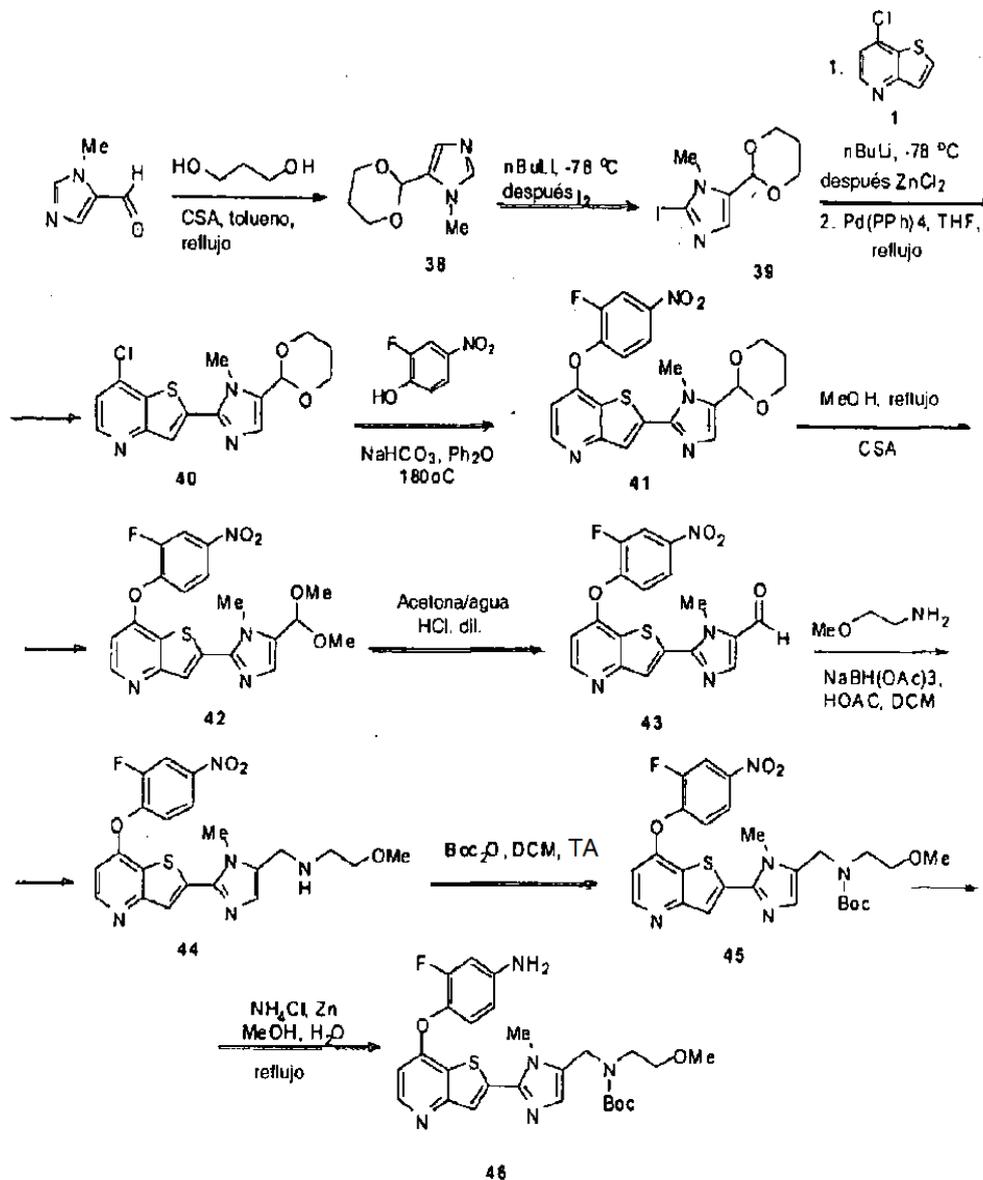
Esquemas sintéticos y procedimientos experimentales

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción o los ejemplos ilustrados a continuación utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica. Estos esquemas sirven para ilustrar algunos procedimientos que pueden usarse para fabricar los compuestos de la invención. Un experto en la técnica reconocerá que pueden usarse otros procedimientos sintéticos generales. Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de componentes de partida que están disponibles comercialmente. Se pueden hacer cualquier tipo de sustitución a los componentes de partida para obtener los compuestos de la invención de acuerdo con procedimientos que se conocen bien por los expertos en la técnica.

45

Ejemplos particulares

Esquema 1



(2-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (46)

5

Etapa 1. 5-(1,3-Dioxan-2-il)-1-metil-1H-imidazol (38) [Shafiee A., Rastkary N., Jorjani M., Shafaghi B., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 2002, 2, 69-76]

10 A una solución de 1-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído (2,9 g, 26,3 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron propano-1,3-diol (4,01 g, 52,7 mmol) y CSA (0,306 g, 1,317 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo con eliminación azeotrópica del agua desprendida durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM y se lavó con una solución de NaHCO₃. Después, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 80 % en Hexano con respecto a EtOAc) proporcionó **38** (2,53 g, rendimiento del 57 %) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo para

dar un sólido de color amarillo. MS (m/z): 169,2 (M+H).

Etapa 2. 5-(1,3-Dioxan-2-il)-2-yodo-1-metil-1H-imidazol (39).

- 5 A una solución de **38** (295 g, 1,754 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi (0,772 ml, 1,929 mmol, solución 2,5 M en hexanos) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Se añadió lentamente gota a gota yodo (445 mg, 1,754 mmol) en THF (2 ml) mientras se mantuvo la temperatura a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más, y se inactivó mediante la adición de agua y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución de tiosulfato sódico, se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación
10 por cromatografía en columna (EtOAc al 20 %/Hexano) proporcionó **39** (305 mg, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z): 294,1 (M+H).

Etapa 3. 2-(5-(1,3-Dioxan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-7-clorotieno[3,2-b]piridina (40).

- 15 A una solución de 7-clorotieno[3,2-b]piridina (1) [Klemm, L. H.; Louris, J. N.; Boisvert, W.; Higgins, C.; Muchiri, D. R.; J. Heterocyclic Chem., 22, 1985, 1249-1252] (11,7 g, 69,0 mmol) en THF (300 ml) se le añadió, a -78 °C, una solución de n-BuLi (30,46 ml, 76 mmol, 2,5 M en hexanos) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió una solución de ZnCl₂ (76,15 ml, 76 mmol, 1,0 M en Et₂O) y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (2,287 mg, 0,104 mmol) junto con una solución de **39** (5,82 g, 19,79 mmol) en THF (20 ml) y la
20 mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de gas N₂ durante 4 horas. Después, la reacción se enfrió a TA, y se diluyó con hidróxido de amonio y EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material resultante se trituró con Et₂O para proporcionar el compuesto del título **40** (5,79 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z): 336,1 (M+H).

25 **Etapa 4. 2-(5-(1,3-Dioxan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina, (41).**

- Una mezcla de **40** (5,9 g, 17,57 mmol), 2-fluoro-4-nitrofenol (5,52 g, 35,1 mmol) y NaHCO₃ (1,346 g, 16,02 mmol) en Ph₂O (7 ml) se calentó a 180 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM, se filtró y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en columna (eluyente EtOAc) proporcionó **41** (2,5 g,
30 rendimiento del 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (m/z): 457,1 (M+H).

Etapa 5. 2-(5-(Dimetoximetil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina (42).

- A una solución de **41** (2,5 g, 5,48 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió CSA (127 mg, 0,548 mmol) y la mezcla de
35 reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Después, se enfrió a TA y se añadió NaHCO₃ sólido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El sólido residual se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El sólido resultante se trituró con Et₂O para proporcionar **42** (1,8 g, rendimiento del 74 %) que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 445,1 (M+H).

40 **Etapa 6. 2-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído (43).**

- A una solución **42** (1,8 g, 4,05 mmol) en acetona (100 ml) y agua (100 ml) se le añadió HCl diluido (20 ml, 2 M, 40,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Después, se concentró a sequedad. El sólido residual se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El sólido resultante se
45 trituró con Et₂O para proporcionar **43** (1,3 g, rendimiento del 81 %), que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 399,2 (M+H).

Etapa 7. N-((2-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-2-metoxietanamina (44)

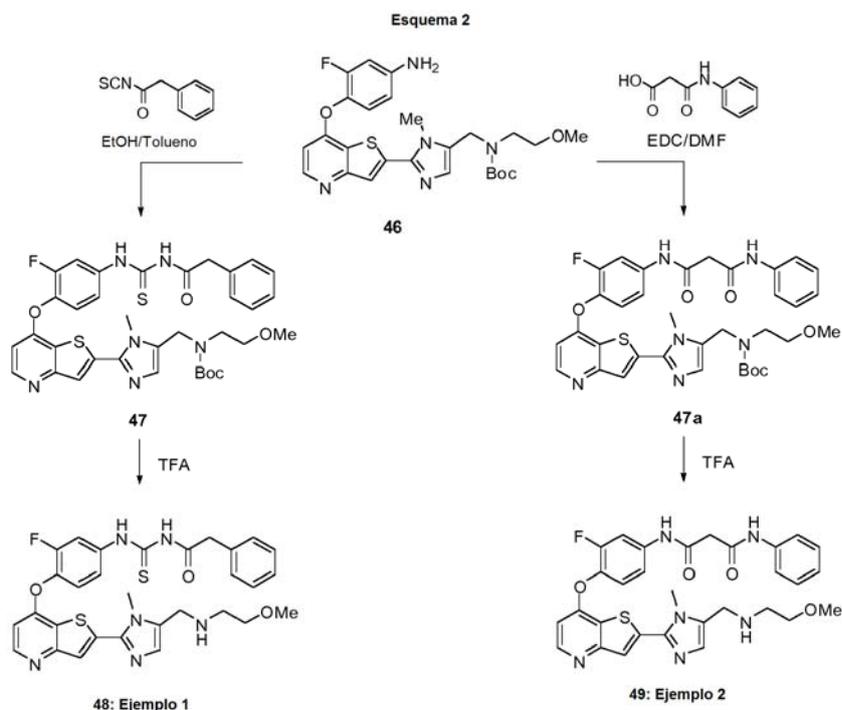
- 50 A una suspensión de **43** (1,3 g, 3,26 mmol) en DCM seco (50 ml) a TA se le añadieron 2-metoxietanamina (1,226 g, 16,32 mmol), ácido acético (0,98 g, 16,32 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (3,46 g, 16,32 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 horas. Después se diluyó con más cantidad de DCM y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar **44** (1,5 g,
55 rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 458,2 (M+H).

Etapa 8. (2-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (45)

A una solución de **44** (1,5 g, 3,28 mmol) en DCM (50 ml) a TA se le añadió Boc_2O (1,073 mg, 4,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc) para proporcionar **45** (1,3 g, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (m/z): 558,2 (M+H).

Etapa 9. (2-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (46).

- 10 A una solución de **45** (1,1 g, 0,717 mmol) en MeOH (30 ml) y agua (10 ml) se le añadió cloruro de amonio (211 mg, 3,95 mmol) y cinc (1,61 g, 17,76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y después se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre DCM y agua, y la fase orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título **46** (1,04 g, rendimiento del 100 %), que se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 528,15 (M+H).



Ejemplo 1 (ejemplo comparativo)

- 20 **N-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (48)**

Etapa 10. (2-(7-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (47).

- 25 A una solución de **46** (375 mg, 0,711 mmol) en una mezcla de EtOH (5 ml) y tolueno (5 ml) a TA se le añadió isotiocianato de fenilacetilo (189 mg, 1,066 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla se concentró a sequedad y después se purificó por cromatografía en columna (eluyente, gradiente de EtOAc al 80 % en hexano con respecto a EtOAc), para proporcionar **47** (400 mg, 80 %) en forma de un sólido de color rojo. MS (m/z): 705,2 (M+H).

Etapa 11. N-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (48)

A una solución de **47** (400 mg, 0,568 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió TFA (0,874 ml, 11,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa Gilson (Aquasil C₁₈, eluyente, un gradiente lineal de MeOH al 35 % en agua con respecto a MeOH al 95 % en agua con 0,05 % de ácido fórmico, realización de 60 min) para proporcionar **48** en forma de un sólido de color blanco, (305 mg, rendimiento del 65 %) en forma de la sal TFA. MS (m/z): 605,3 (M+H).

Ejemplo 2

10 **N¹-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-fenilmalonamida (49)**

Etapa 1. (2-(7-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butilo (47a).

15

A una solución de **46** (333 mg, 0,631 mmol) en DMF (8 ml) a TA se le añadió ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanoico (226 mg, 2 equiv., 1,262 mmol) y EDC (242 mg, 2 equiv., 1,262 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 horas. Después, se concentró a sequedad y después se purificó por cromatografía en columna (eluyente, un gradiente de EtOAc al 80 % en hexano con respecto a EtOAc), para proporcionar **47a** (357 mg, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z): 689,4 (M+H).

20

Etapa 2. N¹-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-fenilmalonamida (49).

25 A una solución de **47** (357 mg, 0,518 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió TFA (0,799 ml, 20 equiv., 10,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 horas. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa Gilson (Aquasil C₁₈, eluyente, un gradiente lineal de MeOH al 35 % en agua con respecto a MeOH al 95 % en agua con 0,05 % de ácido fórmico, realización de 60 min) para proporcionar **49** en forma de un sólido de color amarillo (270 mg, rendimiento del 88 %) en forma de la sal TFA. La caracterización del compuesto **49** se proporciona en la **Tabla 1**.

30

Ejemplo 3

35 **N¹-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-metil-N⁶-fenilmalonamida (50)**

El compuesto del título **50** se obtuvo de forma similar al compuesto **49** partiendo del compuesto **46** (esquema 2) y usando ácido 3-(metil(fenil)amino)-3-oxopropanoico [documento US 2007/0004675 A-1] en lugar de ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanoico. La caracterización de **50** se proporciona en la **Tabla 1**.

40

Ejemplo 4

N-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida (51)

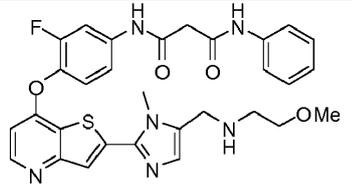
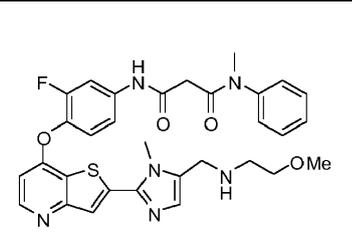
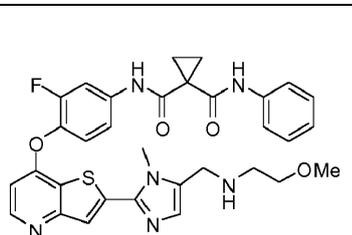
45

El compuesto del título **51** se obtuvo de forma similar al compuesto **49** partiendo del compuesto **46** (esquema 2) y usando ácido 1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico [documento US 2007/0004675 A-1] en lugar de ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanoico. La caracterización de **51** se proporciona en la **Tabla 1**.

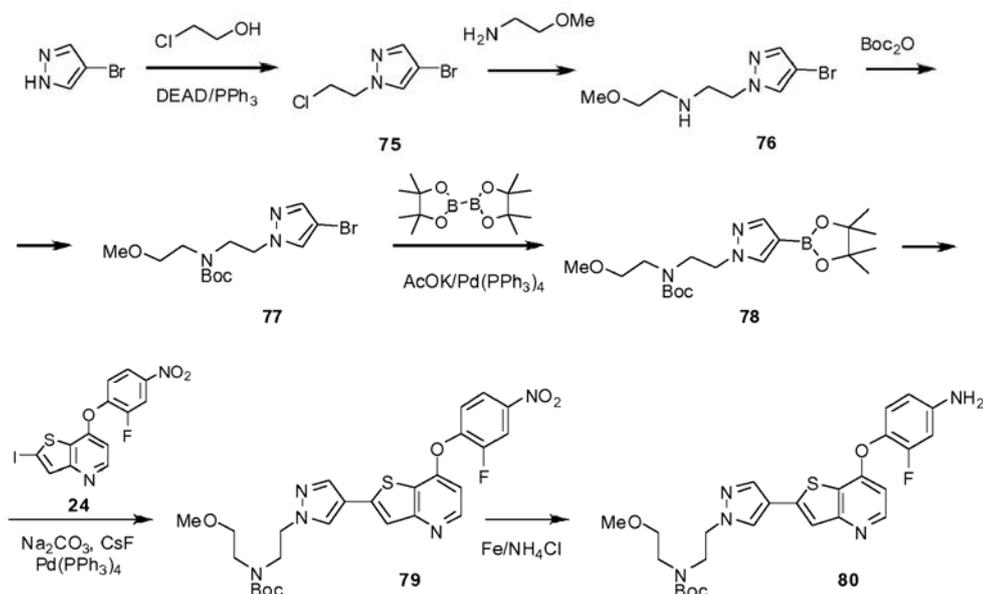
50

Tabla 1

Comp. N.º	Ej. N.º	Estructura	Caracterización
49	2		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,60 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 8,56 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,31 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,21 (m, 2H). LCMS: 589,3 (M+H). (sal mono-

			formiato) MS (m/z): 589,3 (M+H).
50	3		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,29 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,46 (m, 10H), 3,91 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 2,71 (m, 4H), (sal mono-formiato).
			MS (m/z): 603,3 (M+H).
51	4		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,46 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,5 (s, 2H), 8,70 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,31 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 1,47 (s, 4H) (sal tris-trifluoroacetato).
			MS (m/z): 615,3 (M+H).

Esquema 3



2-(4-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butilo (80)

Etapa 1. 4-Bromo-1-(2-cloroetil)-1H-pirazol (75)

A una solución de 4-bromo-1H-pirazol (5 g, 34,02 mmol), 2-cloroetanol (2,7 ml, 40,82 mmol) y PPh₃ (10,71 g, 40,82 mmol) y en THF (68 ml) a 0 °C se le añadió DEAD (6,4 ml, 40,8 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta la

temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, se concentró a presión reducida, el residuo se trató con éter y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **75** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 209,0 (M+H).

5

Etapa 2. 2-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-N-(2-metoxietil)etanamina (76)

Una solución de 2-metoxietanamina (8,9 ml, 102,06 mmol) y cloruro **75** (7,13 g, 34,02 mmol) en DMSO (20 ml) se calentó a 60 °C durante 5 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico acuoso, agua y salmuera. La fase orgánica se extrajo adicionalmente con HCl 1 N y el extracto de ácido se recogió y se basificó con NaOH 2 N (pH ~11). La solución acuosa básica se extrajo con DCM, el extracto de DCM se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **76** (8,44 g, 99 %) en forma de una espuma de color pardo. MS (m/z): 248,04 (M+H).

15 **Etapa 3. 2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)etil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (77)**

Una solución de **76** (8,44 g, 34,02 mmol) y Boc₂O (8,91 g, 40,82 mmol) en THF (68 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió sobre una columna de cromatografía ultrarrápida y se eluyó con EtOAc/Hexano, 1:3, para proporcionar el compuesto del título **77** (4,2 g, 35 %) en forma de un jarabe transparente. MS (m/z): 349,08 (M+1).

20

Etapa 4. 2-metoxietil(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil) carbamato de terc-butilo (78)

25 Una mezcla de **77** (369,3 mg, 1,06 mmol), bis(pinacolato)diboro (323,2 mg, 1,27 mmol), Pd(PPh₃)₄ (61,3 mg, 0,05 mmol) y AcOK (312,3 mg, 3,18 mmol) en THF (2,1 ml) se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Después se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando **78** en bruto (~1,06 mmol, rendimiento del 100 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 396,2 (M+H).

30

Etapa 5: 2-(4-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (79)

35 Una mezcla de **78** (369,3 mg, 0,93 mmol), 7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-yodotieno[3,2-b]piridina (**24**) [documento US 2006/0287343 A1] (466,6 mg, 1,12 mmol), Pd(PPh₃)₄ (54 mg, 0,05 mmol) y Na₂CO₃ (305 mg, 2,8 mmol) en DME (1,9 ml) se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Después se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyentes EtOAc/Hex, 1:1, EtOAc, MeOH al 5 % en DCM proporcionando el compuesto del título **79** (203 mg, 39 %) en forma de un jarabe de color pardo. MS (m/z): 558,2 (100 %) (M+H).

40

Etapa 6. 2-(4-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (80)

45 Partiendo del compuesto nitro **79** y siguiendo el procedimiento descrito a continuación para la síntesis del compuesto **126** (Esquema 6, etapa 4, ejemplo 10), el compuesto del título **80** se obtuvo con un rendimiento del 100 %. MS (m/z): 528,3 (100 %) (M+H).

Ejemplo 5

50 **N-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-(2-metoxietilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (82)**

El compuesto del título **82** se obtuvo de forma similar al compuesto **51** (ejemplo 4) pero partiendo de la amina **80** (esquema 3) y usando ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropano-carboxílico en lugar de ácido 1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico. La caracterización de **82** se proporciona en la **Tabla 2**.

55

Ejemplo 6

N-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-(2-metoxietilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-

fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (83)

El compuesto del título **83** se obtuvo de forma similar al compuesto **51** (ejemplo 4) pero partiendo de la amina **80** (esquema 3) y usando ácido 1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico. La caracterización de **83** se proporciona en la **Tabla 2**.

Ejemplo 7**10 N¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-(2-metoxietilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-metil-N³-fenilmalonamida (84)**

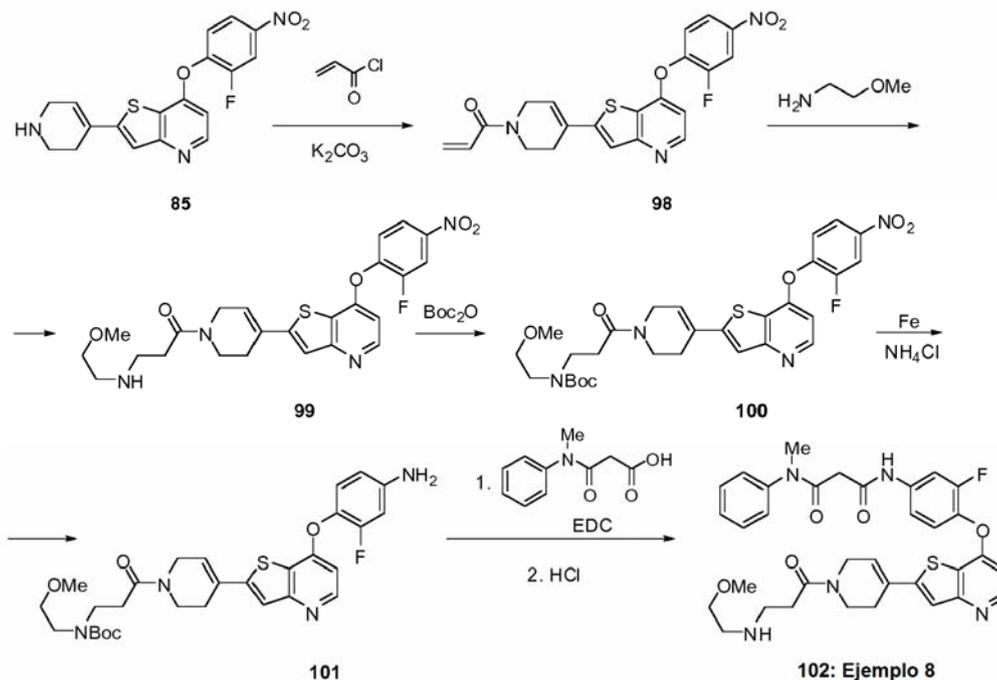
El compuesto del título **84** se obtuvo de forma similar al compuesto **50** (ejemplo 3) pero partiendo de la amina **80** (esquema 3) y usando ácido 3-(metil(fenil)amino)-3-oxopropanoico. La caracterización de **84** se proporciona en la **Tabla 2**.

15

Tabla 2

Comp. N.º	Ej. N.º	Estructura	Caracterización
82	5		¹ H RMN (400 MHz, MeCN-d ₃) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,56 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 12,7, 2,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 6,5, 0,8 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 6,3, 6,0 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 1,65-1,62 (m, 4H) (supuestamente sal bis-trifluoroacetato). MS (m/z): 633,2 (M+1).
83	6		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN) δ (ppm): 10,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,56 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 12,9, 2,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 4H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,87 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 5,5, 5,1 Hz, 2H), 3,63 (dd, J = 5,3, 4,9 Hz, 2H), 3,55 (dd, J = 5,3, 4,9 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,24 (dd, J = 5,3, 4,7 Hz, 2H), 1,65-1,62 (m, 4H) sal di TFA. MS (m/z): 615,2 (M+1).
84	7		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,37 (s, 1H), 8,79 (a, 1H), 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,18 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50-7,33 (m, 7H), 6,68 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 6,3, 6,1 Hz, 2H), 3,58 (dd, J = 5,3, 4,9 Hz, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,18 (m, 2H) (supuestamente sal diclorhidrato). MS (m/z): 603,3 (M+1).

Esquema 4



Ejemplo 8

5 **N¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-(3-(2-metoxietilamino)propanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-metil-N³-fenilmalonamida (102)**

Etapa 1. 1-(4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona (98)

10 Se añadió cloruro de acrililo (131,3 ml, 1,62 mmol) a una suspensión de 7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridina (**85**) [documento US 2007/0004675 A1] (150 mg, 0,40 mmol) y K₂CO₃ (223,4 1,62 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título **98** (172 mg, rendimiento del 100 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 426,1 (M+1).

15

Etapa 2. 1-(4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(2-metoxietilamino)propan-1-ona (99)

Una solución del compuesto **98** (171,0 mg, 0,4 mmol) y 2-metoxietanamina (0,14 ml, 1,62 mmol) en THF (98,1 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después se diluyó con DCM, se lavó con bicarbonato sódico acuoso y agua. La fase orgánica se extrajo con HCl 1 N, la fase ácida acuosa se basificó mediante la adición de NaOH 1 N (pH \square 11) y se extrajo con DCM. El extracto de DCM se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título **99** (89,0 mg, rendimiento del 45 %) en forma de una espuma de color crema. MS (m/z): 501,2 (M+1).

25

Etapa 3: 3-(4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-oxopropil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (100)

A una solución del compuesto **99** (89 mg, 0,178 mmol) en THF (1,778 ml) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (46,6 mg, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se vertió sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH al 5 % en CH₂Cl₂, proporcionando el compuesto del título **100** (106 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un jarabe de color rojo. MS (m/z): 601,3 (M+1).

30

Etapa 4: 3-(4-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-oxopropil(2-

metoxietil)carbamato de terc-butilo (101)

Partiendo del compuesto nitro **100**, el compuesto del título **101** se obtuvo siguiendo los mismos procedimientos que se describen a continuación para la síntesis del compuesto **126** (Esquema 6, etapa 4). MS (m/z): 571,3 (M+1).

5

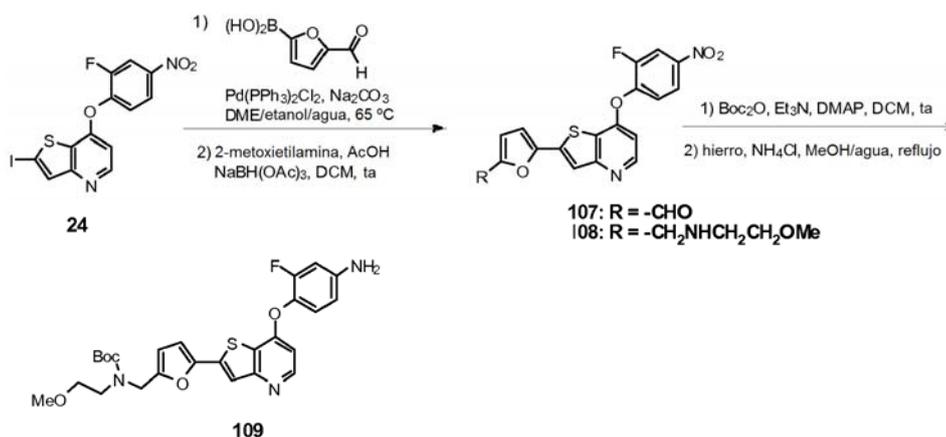
Etapas 5 y 6. N¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-(3-(2-metoxietilamino)propanoil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N⁶-metil-N⁶-fenilmalonamida (102)

El compuesto del título **102** se obtuvo de forma similar al compuesto **84** (ejemplo 7, Tabla 2)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,72 (dd, J = 6,6, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 12,5, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52-7,36 (m, 7H), 7,12 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 4,95-4,34 (m, 2H), 3,91 (t, J = 5,7 Hz, 0,9H), 3,82 (t, J = 5,7 Hz, 1,1 H), 3,69-3,66 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 2,98 (t, J = 6,0 Hz, 1,1H), 2,91 (t, J = 6,0 Hz, 0,9H), 2,84 (m, 1,1H), 2,74 (m, 0,9H) (supuestamente sal diclorhidrato). MS (m/z): 646,3 (M+1).

15

Esquema 5

**Etapas 1. 5-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)furan-2-carbaldehído (107)**

Una suspensión agitada de 7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-yodotieno[3,2-b]piridina (**24**) [documento US 2006/0287343 A1] (5,00 g, 12,01 mmol, esquema 4)], ácido 5-formil-2-furanborónico (2,19 g, 15,19 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (422 mg, 0,6 mmol), Na₂CO₃ (8,53 g, 80,50 mmol) en una mezcla de DME/etanol/agua (60 ml/40 ml/40 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min, y se calentó a 65 °C durante cinco horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó sucesivamente con agua y AcOEt. El filtrado y los lavados se combinaron y se extrajeron con AcOEt. El extracto se lavó sucesivamente con agua, una solución saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera, y se concentró. El residuo se combinó con la torta, se absorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyentes AcOEt/DCM: 10/90 a 20/90, después MeOH/DCM: 5/95) seguido de trituración con AcOEt, para proporcionar aldehído **107** (3,886 g, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color arcilla pálido. MS (m/z): 385,0 (M+H).

30

Etapas 2. N-((5-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)furan-2-il)metil)-2-metoxietilamina (108)

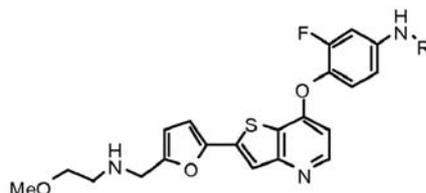
Una suspensión de **107** (2,00 g, 5,20 mmol), 2-metoxietilamina (1,954 g, 26,02 mmol), NaBH(OAc)₃ (5,52 g, 26,02 mmol) y ácido acético (1,49 ml, 26,02 mmol) en diclorometano anhidro se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante cinco días. Después, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de NaHCO₃ (pH 8-9), y se extrajo con DCM. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título **108** en forma de un aceite pegajoso de color amarillo-naranja. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 444,2 (M+H).

Etapas 3 y 4. (5-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)furan-2-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (109)

El compuesto del título **109** se obtuvo en 2 etapas a partir de **108** en forma de una espuma pegajosa de color

amarillo, siguiendo procedimientos similares a los del compuesto **45** (Esquema 1) y el compuesto **126** (Esquema 6). MS (m/z): 514,3 (M+H).

El compuesto **113** (ejemplo 9) se preparó en dos etapas a partir de la amina **109** de forma similar a los compuestos **48** (esquema 2, ejemplo 1) y **51** (Tabla 1). La caracterización del compuesto **113** (ejemplo 9) se proporciona en la Tabla 3.

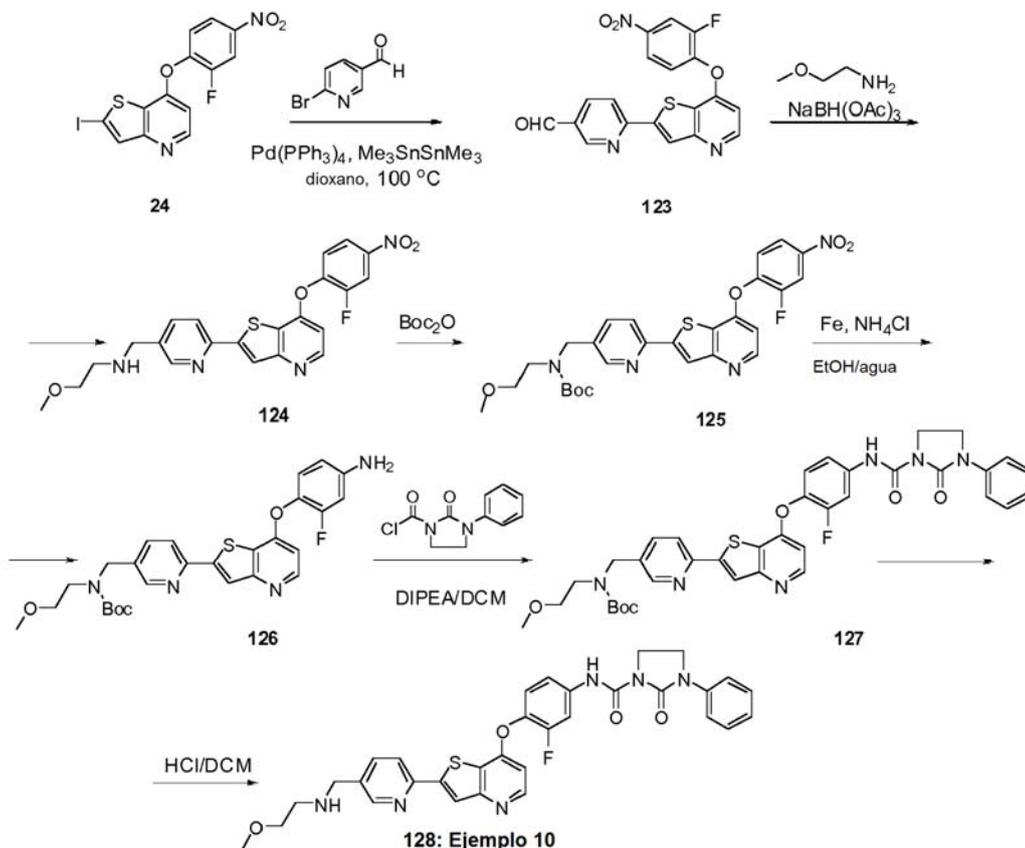


113: Ejemplo 9

Tabla 3

Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
113	9		<i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)furan-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)- <i>N</i> -fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,38 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 13,2, 2,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,72 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,52-1,44 (m, 4H). MS (m/z): 601,3 (M+H).

Esquema 6

**Ejemplo 10 (ejemplo comparativo)****5 N-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida (128)****Etapa 1: 6-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)nicotinaldehído (123)**

10 A una solución de 7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-yodotieno[3,2-b]piridina (**24**) [documento US 2006/0287343 A1] (6 g, 14,42 mmol) en dioxano (40 ml) se le añadieron 6-bromopiridina-3-carbaldehído (3,22 g, 17,30 mmol), tetraquistrifenilfosfina paladio (0,500 g, 0,433 mmol) y hexametildiestannano (3,29 ml, 15,86 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 20 h. Después, se concentró, se adsorbió sobre gel de sílice, se transfirió sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM/MeOH (100/0, 99/1, 98/2, 97/3) para proporcionar el compuesto del

15 título **123** (2,864 g, rendimiento del 50 %). MS (m/z): 396,1 (M+H).

Etapa 2: N-((6-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-2-metoxietanamina (124)

Una mezcla de **123** (700 mg, 1,77 mmol) y 2-metoxietanamina (185 µl, 160 mg, 2,12 mmol) en DCM (7 ml) se agitó a

20 temperatura ambiente durante 10 min. Después, se trató con NaBH(OAc)₃ (526 mg, 2,48 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando el gradiente de MeOH al 4-8 %/DCM para proporcionar **124** (675 mg, rendimiento del 65 %). MS (m/z): 455,2 (M+H).

25

Etapa 3: (6-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butilo (125)

Una solución de **124** (470 mg, 1,03 mmol) y Boc anhídrido (338 mg, 1,55 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc como eluyente, para proporcionar **125** (443 mg, rendimiento del 77 %. MS (m/z): 555,2 (M+H).

Etapa 4: (6-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (126)

10 Una solución de **125** (443 mg, 0,80 mmol) y NH₄Cl (37 mg, 0,68 mmol) en una mezcla 2:1 de EtOH/agua (10,5 ml) se trató con polvo de hierro (380 mg, 6,79 mmol) y se agitó a reflujo durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se concentró para proporcionar el compuesto del título **126** que se usó sin purificación adicional (440 mg, rendimiento del 100 %). MS (m/z): 525,2 (M+H).

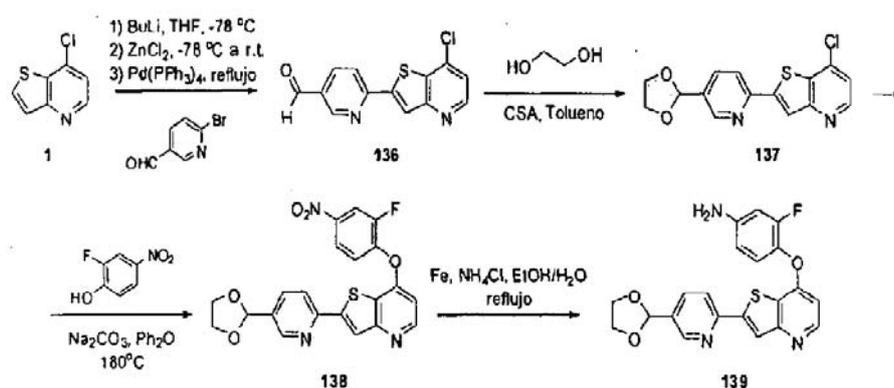
15 **Etapa 5. (6-(7-(2-fluoro-4-(2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamido) fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (127)**

Una solución de **126** (100 mg, 0,19 mmol) e iso-Pr₂NEt (133 µl, 99 mg, 0,76 mmol) en DCM (2 ml) se trató con cloruro de 3-oxo-3-fenilimidazolin-1-carbonilo (51 mg, 0,23 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y se dividió entre EtOAc (5 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de MeOH al 0-5 % en EtOAc como eluyente, para proporcionar **127** (61 mg, 44 %). MS (m/z): 713,3 (M+H).

25 **Etapa 6. N-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida (128)**

Se burbujeó gas HCl en una solución de **127** (61 mg, 0,08 mmol) en DCM. El matraz se tapó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado formado se recogió por filtración y se lavó con DCM para proporcionar **128** (52 mg, rendimiento del 84 %), supuestamente en forma de una sal triclorhidrato. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 9,34 (s a, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 12,9, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,4-7,6 (m, 4H), 7,17 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,13 (s a, 2H). MS (m/z): 613,3 (M+H).

Esquema 7



35

4-(2-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluoroanilina (139)

Etapa 1. 6-(7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)nicotinaldehído (136)

40

Una solución de 7-clorotieno[3,2-b]piridina (**1**) (4,02 g, 23,70 mmol) en THF (150 ml) [Klemm, L. H.; Louris, J. N.; Boisvert, W.; Higgins, C.; Muchiri, D. R.; J. Heterocyclic Chem., 22, 1985, 1249-1252] se enfrió a -40 °C en un baño

de acetonitrilo/hielo seco. Se añadió gota a gota *n*-BuLi (9,95 ml, 24,88 mmol, 2,5 M en hexanos) mediante una jeringa. La mezcla de color oscuro se agitó durante 15 min. Se añadió cloruro de cinc (24,88 ml, 24,88 mmol, 1 M en éter) mediante una jeringa. La mezcla se calentó a 0 °C y después se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (1,095 g, 0,948 mmol). La mezcla de color oscuro se agitó durante 10 min y se añadió 6-bromopiridina-3-carbaldehído (4,41 g, 23,70 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se formó rápidamente un precipitado. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a t.a., se inactivó con 2 ml de NH₄Cl y se dejó en reposo durante una noche. El sólido se aisló por filtración por succión, se aclaró con una pequeña cantidad de THF y se suspendió en una mezcla de agua (200 ml) y EtOAc (100 ml), se aisló por filtración por succión y finalmente se trituró con ácido acético (100 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título **136** (4,95 g, rendimiento del 76 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,13 (s, 1H), 9,14 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 4,9 Hz, 1H). MS (m/z): 275,1 (M+H).

Etapa 2: 2-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)piridin-2-il)-7-clorotieno[3,2-b]piridina (137)

15 Una suspensión de **136** (2,69 g, 9,79 mmol), etilenglicol (2,184 ml, 39,2 mmol), y ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico (0,227 g, 0,979 mmol) en tolueno (150 ml) se calentó a reflujo con un purgador Dean-Stark. Después de 3 h, la mezcla se enfrió y se filtró a través de celite (mientras aún estaba caliente). El filtrado se lavó con agua, NaHCO₃ (ac., sat.), NaOH (ac.) y salmuera. Después, la solución se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto **137** (2,77 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (m/z): 319,1 (M+H).

20

Etapa 3: 2-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)piridin-2-il)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina (138)

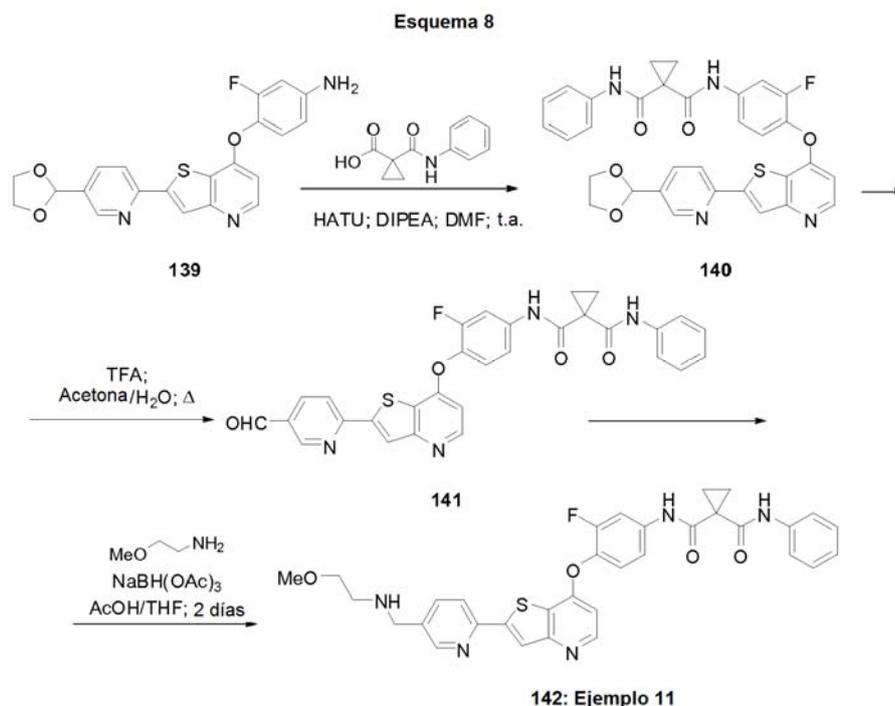
Si siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **41** (esquema 1) pero sustituyendo el compuesto **40** por el compuesto **137**, se obtuvo el compuesto del título **138** con un rendimiento del 72 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 10,4, 2,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,12-4,06 (m, 2H), 4,04-3,98 (m, 2H). MS (m/z): 440,1 (M+H).

Etapa 4: 4-(2-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluoroanilina (139)

30

Si siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **126** (Esquema 6) pero sustituyendo el compuesto **125** por el compuesto **138**, se obtuvo el compuesto del título **139** con un rendimiento del 95 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 13,1, 2,5 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,11-4,07 (m, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H). MS (m/z): 410,2 (M+H).

35

**Ejemplo 11****5 N-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (142)****Etapa 1. N-(4-(2-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (140)**

10

A la anilina **139** (Esquema 7) (0,46 g, 1,1 mmol) en DMF seca (20 ml) se le añadieron ácido 1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (0,46 g, 2,2 mmol), DIPEA (0,98 ml, 5,6 mmol) y HATU (1,07 g, 2,81 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. Después, se repartió entre acetato de etilo y agua; la fase orgánica se recogió, se lavó con agua, NaOH 1 M, NH₄Cl saturado, y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La

15 cromatografía de gel de Sílice del residuo (eluyente de metanol al 2 %/acetato de etilo) proporcionó **140** (0,23 g, rendimiento del 34 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,37 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 13,1, 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,11-3,97 (m, 4H), 1,47 (s a, 4H). MS (m/z): 597,2 (M+H).

20

Etapa 2. N-(3-Fluoro-4-(2-(5-formilpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (141)

El compuesto **140** (0,22 g, 0,37 mmol) se disolvió en acetona (50 ml) para dar una solución incolora. La mezcla de

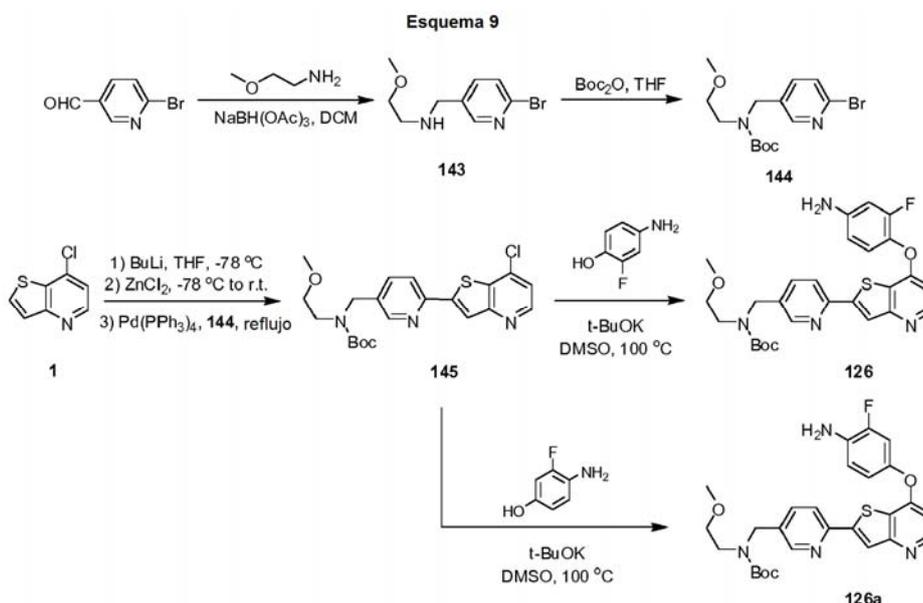
25 reacción se diluyó con agua (20 ml) y TFA (2 ml), y se calentó a reflujo durante 2 h. Después se enfrió y se concentró. El producto precipitado se aisló por filtración por succión. Se añadió una pequeña cantidad de tolueno (5 ml) al sólido húmedo, y la mezcla se concentró para retirar el agua por destilación azeotrópica. El residuo se secó al vacío para proporcionar el aldehído **141** (0,21 g, rendimiento del 103 %). MS (m/z): 553,2 (M+H).

30 Etapa 3: N-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (142)

El aldehído **141** (0,20 g, 0,362 mmol) y 2-metoxietilamina (0,158 ml, 1,810 mmol) se disolvieron en THF (50 ml) para dar una solución incolora. Se añadió trisacetoxiborohidruro sódico (0,384 g, 1,810 mmol) y la mezcla se agitó a t.a.

durante 20 h. Se añadió más cantidad de 2-metoxietilamina (0,158 ml, 1,810 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,384 g, 1,810 mmol), y la mezcla se agitó durante 20 h más. Después, se concentró y se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se recogió, se lavó con H₂O, NaOH 1 M, y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa Gilson (Aquasil C₁₈, MeOH al 40-90 %/agua, 30 min, 5 eluye ~20 min) y liofilizó, para proporcionar el compuesto del título **142**. El material de partida (50 mg) también se aisló.

El material de partida recuperado se sometió de nuevo a las condiciones de reacción, excepto en ácido acético (5 ml), con 1 ml de metoxietilamina y 0,030 g de triacetoxiborohidruro sódico. Después de agitar durante 5 min, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa Gilson como anteriormente. El producto aislado - compuesto del título **142** se combinó con el de anteriormente (0,13 g, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,38 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,64 (d, J = 5,5, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,40 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,64 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,47 (s, 4H). MS (m/z): 612,3 (M+H).



Etapas 1. N-((6-Bromopiridin-3-il)metil)-2-metoxietilamina (143)

20 A una solución de 6-bromopiridina-3-carbaldeído (5 g, 26,9 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió 2-metoxietilamina (2,80 ml, 32,3 mmol). Después de 10 min, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (7,98 g, 37,6 mmol) a la mezcla y se agitó a t.a. durante 17 h. A la mezcla de reacción se le añadieron DCM (100 ml), agua (50 ml) y NH₄Cl (50 ml). La fase orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyente 98/2 a 95/5 de DCM/MeOH, para proporcionar el compuesto del título **143** (2,958 g, rendimiento del 45 %) en forma de un aceite de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,31 (dd, J = 2,6, 0,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,37 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,60 (t, J = 5,8 Hz, 2H). MS (m/z): 245,1 (M+H).

Etapas 2. (6-bromopiridin-3-il)metil(2-metoxietil) carbamato de *tert*-butilo (144)

35 A una solución de **143** (13,072 g, 53,3 mmol) en THF (40 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (14,86 ml, 64,0 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyente de Hexano/EtOAc: 7/3, 6/4, 5/5, para proporcionar el compuesto del título **144** (16,196 g, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,26 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,40-3,33 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 1,41-1,31 (m, 9H). MS (m/z): 345,2 (M+H).

Etapa 3. (6-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butilo (145)

A una solución de 7-clorotieno[3,2-b]piridina (**1**) (8,84 g, 52,1 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C se le añadió *n*-butil litio (20,86 ml, 52,1 mmol). Después de 30 min, se añadió cloruro de cinc (52,1 ml, 52,1 mmol) (1 M en éter) a -78 °C y la mezcla de reacción se calentó a t.a. Después de 1 h, se añadieron paladio tetraquitrifenilfosfina (1,004 g, 0,869 mmol) y **144** (6 g, 17,38 mmol) en THF (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después, se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyentes de Hexano/EtOAc: 5/5, 3/7, 0/10, para proporcionar el compuesto **145** (5,41 g, rendimiento del 72 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,43-3,35 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 1,43-1,33 (m, 9H). MS (m/z): 434,2 (M+H).

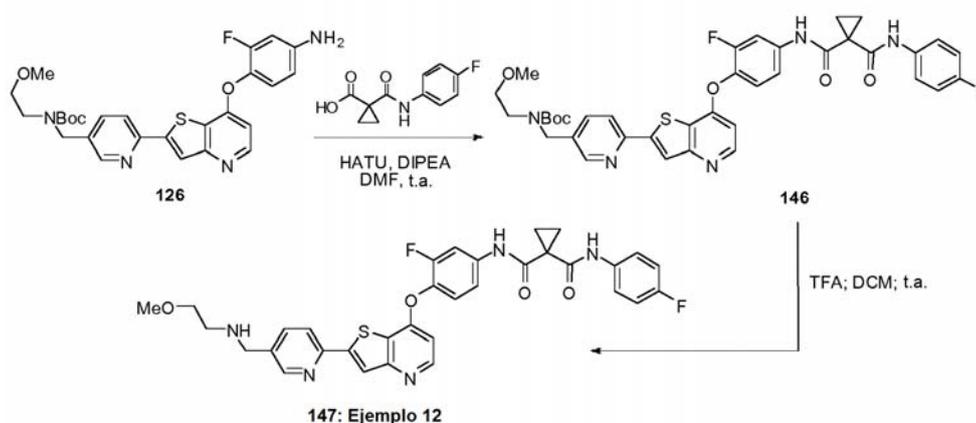
15 Etapa 4. (6-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butilo (126)

A una solución de 4-amino-2-fluorofenol (1,933 g, 15,21 mmol) en DMSO (30 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (2,017 g, 17,97 mmol). Después de 30 min, se añadió cloruro **145** (6 g, 13,83 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 45 min. Después, la mezcla se enfrió, después se vertió en agua (250 ml) a 40-45 °C y se agitó durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 30 ml) y se secó durante una noche. El sólido en bruto se trituró con Et₂O (50 ml) durante 1 h, para proporcionar el compuesto del título **126** (4,18 g, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color pardo. MS (m/z): 525,2 (M+H).

25 Etapa 5. (6-(7-(4-amino-3-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butilo (126a)

A una solución de 4-amino-3-fluorofenol en DMSO (12 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (0,824 g, 7,34 mmol). Después de 30 min, se añadió el intermedio **145** (2,451 g, 5,65 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Después, se enfrió, se vertió en agua (50 ml) a 40-45 °C y se agitó durante 30 min. Se añadieron EtOAc (40 ml), DCM (40 ml) y agua (40 ml) y el pH se ajustó a 7 mediante la adición de HCl. Los sólidos se retiraron por filtración a través de un filtro de papel y las dos fases se separaron. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyente de DCM/MeOH: 99/1, 98/2, 95/5, para proporcionar el intermedio **126a** (0,952 g, rendimiento del 32 %). MS (m/z): 525,2 (M+H).

Esquema 10

**Ejemplo 12**

40

N-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida

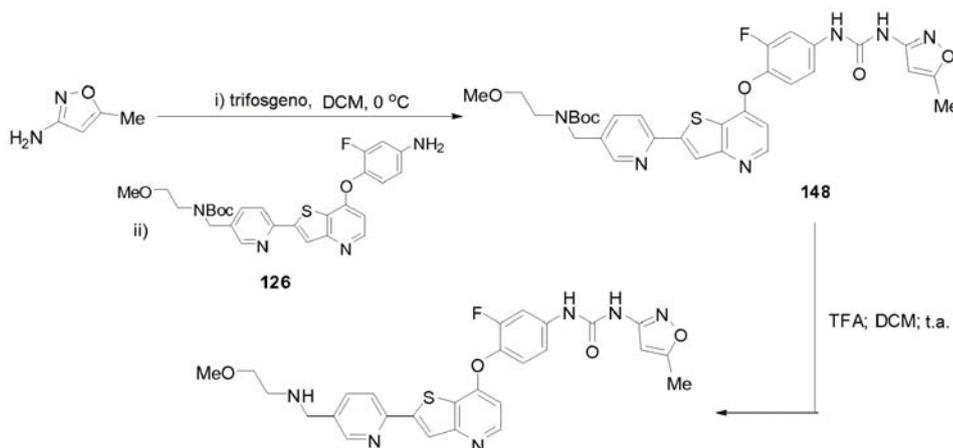
Etapa 1: (6-(7-(2-Fluoro-4-(1-(4-fluorofenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (146)

A la anilina **126** (0,58 g, 1,1 mmol) y DIPEA (0,58 ml, 0,43 g, 3,3 mmol) en DMF seca (20 ml) se le añadió ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (0,35 g, 1,5 mmol) y HATU (0,72 g, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. Después, se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se lavó con agua, NaOH 1 M y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de Sílice (acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título **146** (0,60 g, rendimiento del 74 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,40 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,52-8,49 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,27-8,24 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 5,1 Hz 1H), 4,47 (s, 2H), 3,42-3,30 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 1,46-1,30 (m, 13H). MS (m/z): 730,1 (M+H).

Etapa 2. N-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (147)

Al compuesto **146** (0,59 g, 0,81 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió TFA (3 ml). La solución se agitó durante 18 h y después se concentró. El residuo se repartió entre diclorometano y NaOH 1 M, y se filtró para retirar los productos insolubles. La fase orgánica se recogió, se lavó con NaOH 1 M y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título **147** (0,35 g, rendimiento del 69 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,40 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,40 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,64 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,46 (s a, 4H). MS (m/z): 630,1 (M+H).

Esquema 11



143: Ejemplo 13

Ejemplo 13

1-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea

Etapa 1. (6-(7-(2-fluoro-4-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (148)

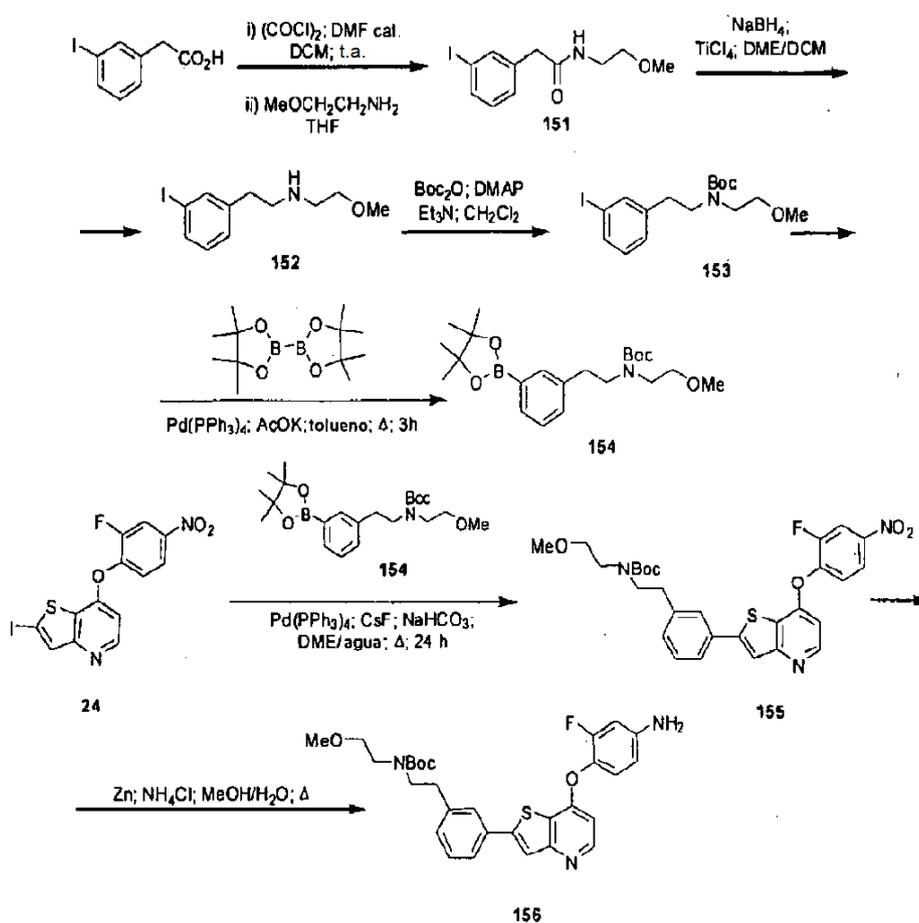
A una solución de trifosgeno (1,00 g, 3,4 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C se le añadió 3-metil-5-aminoisoxazol (1,0 g, 10,2 mmol). La mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h. Se añadió DIPEA (3,6 ml, 20,4 mmol) para proporcionar una suspensión de cloruro de carbamilo. La mitad de esta suspensión se añadió en pequeñas porciones a una solución de anilina **126** (0,26 g, 0,50 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y después se enfrió. Después, se lavó con agua, NaOH 1 M, y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La

cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 5 %/acetato de etilo) del residuo proporcionó **148** (0,28 g, rendimiento del 87 %). MS (m/z): 649,2 (M+H).

Etapa 2: 1-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea (149)

Al compuesto **148** (0,27 g, 0,42 mmol) en diclorometano (75 ml) se le añadió TFA (3 ml). La solución se agitó durante 18 h y después se concentró. El residuo se repartió entre diclorometano y NaOH 1 M, y se filtró para retirar los productos insolubles. La fase orgánica se recogió, se lavó con NaOH 1 M y salmuera, se secó (MgSO₄ anhidro), se filtró y se concentró. El residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título **149** (0,10 g, rendimiento del 45 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,67 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 12,9, 2,3 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,40 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,64 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H). MS (m/z): 549,1 (M+H).

Esquema 12



15

3-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)fenetil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (156)

Etapa 1: 2-(3-Yodofenil)-N-(2-metoxietil)acetamida (151)

20

A una solución de ácido 3-yodofenilacético (1,12 g, 4,3 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,75 ml, 8,6 mmol) y DMF (0,05 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró.

El residuo se disolvió en THF seco (40 ml) y se añadió 2-metoxietilamina (2,0 ml, 23 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y se concentró. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se recogió, se lavó con HCl 1 M, agua, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar **151** puro (1,23 g, 89 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,64-7,61 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 5,81 (s a, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,44-3,40 (m, 4H), 3,32 (s, 1H). MS (m/z): 320,1 (M+H).

Etapas 2 y 3. 3-yodofenetil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (153)

A TiCl₄ (1 M en diclorometano, 7,5 ml, 7,5 mmol) a t.a. se le añadió borohidruro sódico (0,60 g, 15 mmol) dando como resultado una solución de color azul oscuro. Éste se añadió a una solución de amida **151** (1,22 g, 3,8 mmol) en DME (70 ml) y la mezcla de color oscuro resultante se agitó durante 20 h. La mezcla se concentró, el residuo se repartió entre diclorometano y NH₄OH (ac.), y se filtró. El filtrado se separó, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar la amina en bruto **152**. Este material se disolvió en diclorometano (100 ml), y se añadieron Boc₂O (1,06 g, 4,8 mmol), DMAP (0,055 g, 0,63 mmol) y trietilamina (0,80 ml, 5,6 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Después, se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título **153** (0,95 g, rendimiento del 79 %). MS (m/z): 305,9 (M-Boc+H).

Etapas 4. 2-metoxietil(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetil)carbamato de terc-butilo (154)

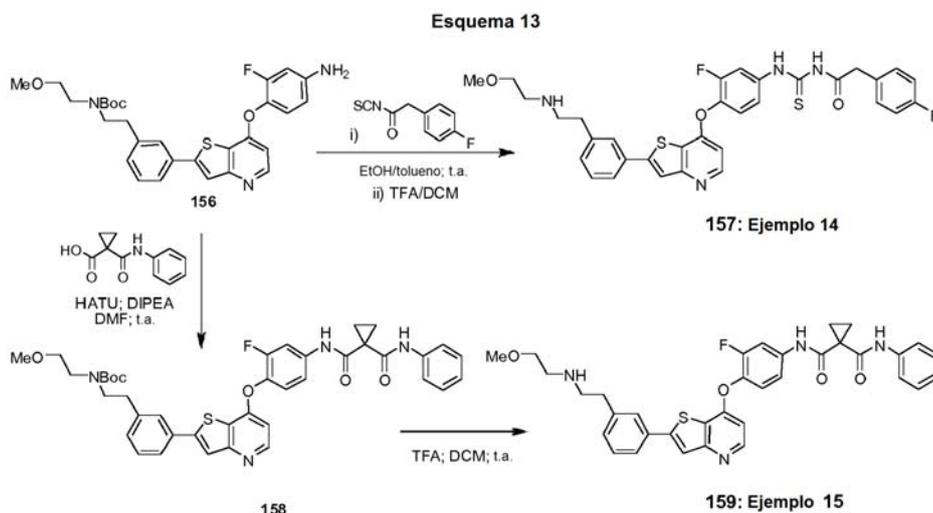
El compuesto **153** (0,95 g, 2,3 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,65 g, 2,6 mmol), acetato potásico (0,80 g, 8,2 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,20 g, 0,17 mmol) se suspendieron en tolueno (75 ml). La mezcla se desgasificó con un flujo de N₂ y se calentó a reflujo durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió y el tolueno se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título **154**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 5. 3-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)fenetil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (155)

Se disolvieron yodotienopiridina **24** (esquema 4) (0,89 g, 2,1 mmol) y boronato **154** (2,3 mmol) en DME seco (100 ml). Se disolvieron fluoruro de cesio (0,96 g, 6,3 mmol) y bicarbonato sódico (0,60 g, 7,1 mmol) en agua (5 ml cada uno) y se añadieron a la mezcla de reacción. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,10 g, 0,086 mmol), y después la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h, y se enfrió. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25-75 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título **155** (0,44 g, rendimiento del 37 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 10,6, 2,7 Hz, 1H), 8,22-8,18 (m, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,94 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,45-3,25 (m, 6H), 3,23 (s, 3H), 2,83 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,35-1,25 (m, 9H). MS (m/z): 568,3 (M +H).

Etapas 6. 3-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)fenetil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (156)

Al compuesto nitro **155** (0,44 g, 0,78 mmol) y polvo de cinc (0,65 g, 10 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió cloruro de amonio (0,075 g, 1,4 mmol) en agua (6 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h, después se enfrió, se filtró a través de celite y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 70 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título **156** (0,36 g, rendimiento del 88 %). MS (m/z): 538,3 (M+H).

**Ejemplo 14 (ejemplo comparativo)****5 N-(3-Fluoro-4-(2-(3-(2-(2-metoxietilamino)etil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)carbamotioil)-2-(4-fluorofenil)acetamida (157)****Etapas 1 y 2. N-(3-Fluoro-4-(2-(3-(2-(2-metoxilamino)etil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)carbamotioil)-2-(4-fluorofenil)acetamida (157)**

10

A una solución de **156** (0,17 g, 0,32 mmol) en 1:1 de etanol absoluto/tolueno (20 ml), se le añadió isotiocianato de p-fluorofenilacetilo (0,11 g, 0,56 mmol) en 1:1 de etanol absoluto/tolueno (5 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 2 h a t.a. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 75 %/hexano) para dar el producto protegido Boc intermedio [no mostrado en el esquema] en forma de un sólido de color blanco. Este material se disolvió en diclorometano (20 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó durante 6 h a t.a. Después, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por Gilson HPLC de fase inversa (columna Aquasil C-18, MeOH al 35 - 85 %/H₂O + HCO₂H, 30 min de elución de gradiente lineal) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título **157** (0,100 g, rendimiento del 50 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,55 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,43 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,92-2,82 (m, 4H), 2,79 (t, J = 5,5 Hz, 2H) (supuestamente como una sal formiato). MS (m/z): 633,2 (M+H).

Ejemplo 15 (ejemplo comparativo)

25

N-(3-Fluoro-4-(2-(3-(2-(2-metoxietilamino)etil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (159)**Etapa 1. 3-(7-(2-Fluoro-4-(1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxamido)fenoxi)-tieno[3,2-b]piridin-2-il)fenetil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (158)**

30

A la anilina **156** (0,17 g, 0,32 mmol) en DMF seca (6 ml) se le añadieron ácido 1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (0,22 g, 1,1 mmol), DIPEA (0,3 ml, 0,2 g, 1,5 mmol), y HATU (0,50 g, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. Después, se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se recogió, se lavó con agua, NaHCO₃ (ac.) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 75 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título **158** (0,14 g, rendimiento del 62 %). MS (m/z): 725,3 (M+H).

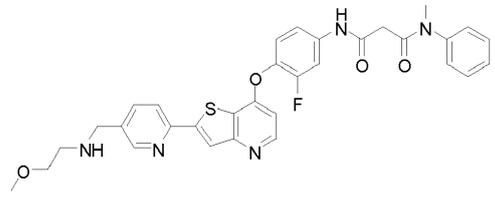
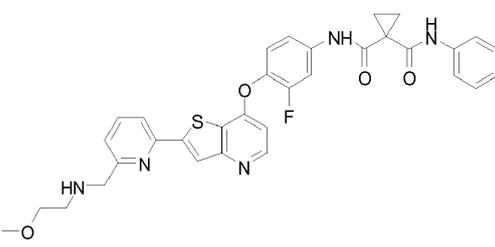
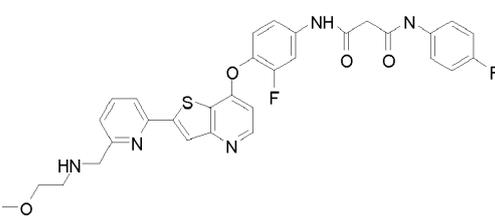
Etapa 2. N-(3-Fluoro-4-(2-(3-(2-(2-metoxietilamino)etil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (159)

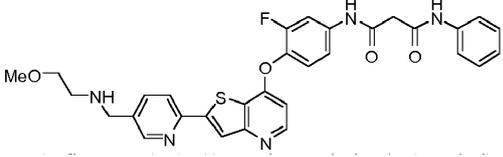
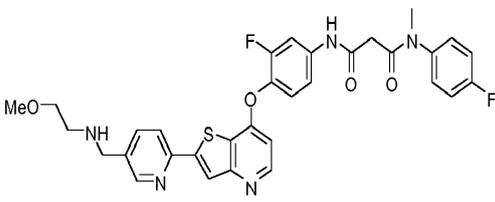
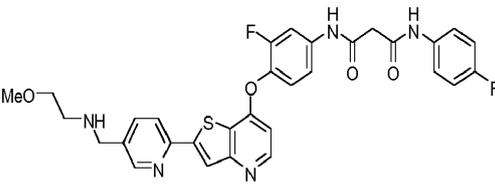
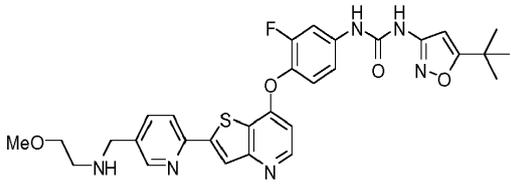
40

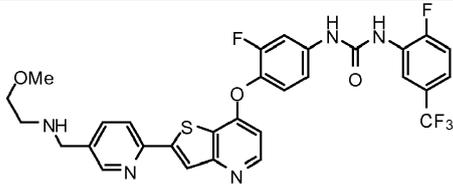
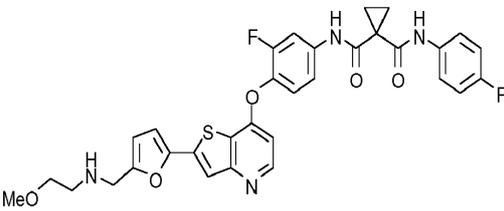
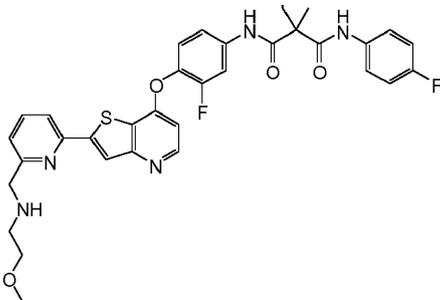
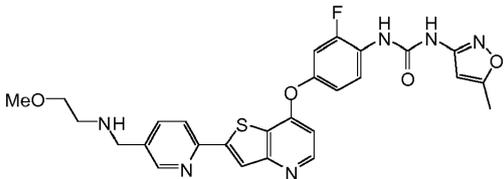
El compuesto **158** (0,14 g, 0,20 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante 6 h a t.a. La mezcla se concentró, se purificó por HPLC de fase inversa (columna Aquasil C-18, MeOH al 35 - 85 %/H₂O + HCO₂H, 30 min de elución de gradiente lineal) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título **159** (0,080 g, rendimiento del 65 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,37 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,53-7,39 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 3H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H); 2,84-2,78 (m, 4H); 2,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 1,48-1,46 (m, 4H) (supuestamente como una sal formiato). MS (m/z): 625,3 (M+H).

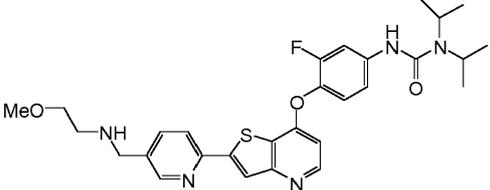
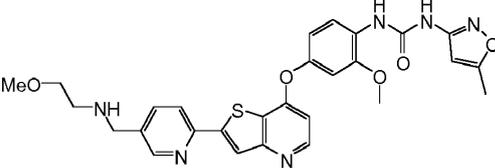
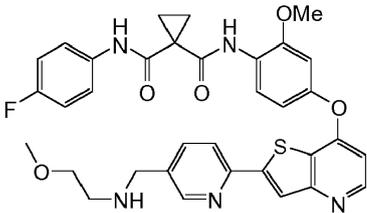
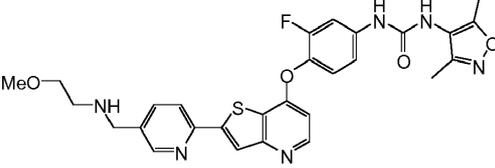
10

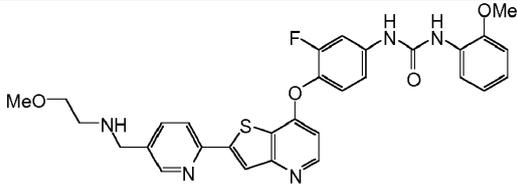
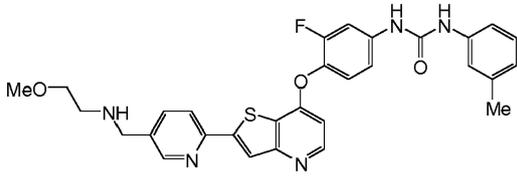
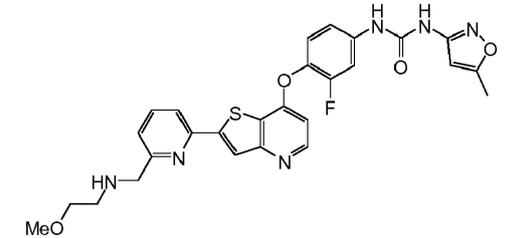
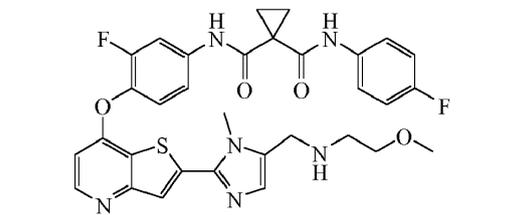
Tabla 4

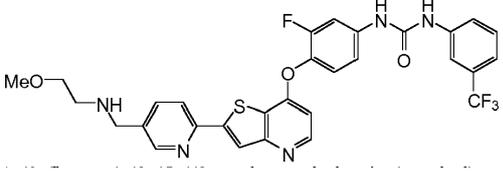
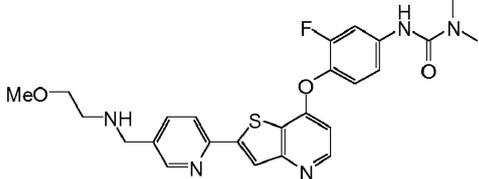
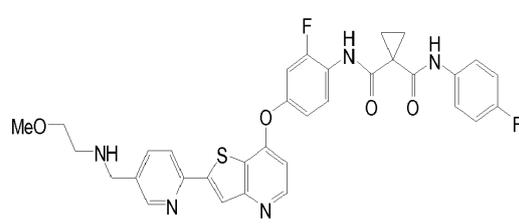
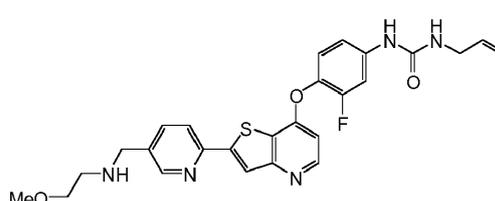
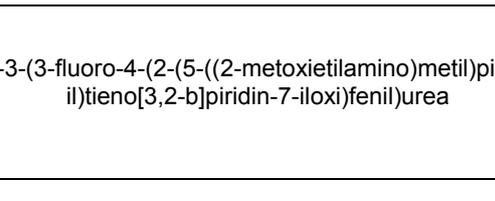
Comp. N.º	Ej. N.º	Estructura	Caracterización
223	16		¹ H RMN (400 MHz, MeOH-d ₄) δ (ppm): 8,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 12,7, 2,2 Hz, 1H), 7,25-7,5 (m, 7H), 3,88 (s, 2H), 3,53 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,81 (t, 2H) (supuestamente sal HCl). MS (m/z): 600,3 (M+H).
		N1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N3-metil-N3-fenilmalonamida	
224	17		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,38 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (s a, 0,6H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,30 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,75 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 1,47 (s, 4H) (supuestamente como una sal formiato).
		N-(3-fluoro-4-(2-(6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida	
225	18		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,37 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,39 (m, 3H), 6,72 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,52 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,82 (t, J = 5,5 Hz, 3H). MS (m/z): 618,2 (M+H).
		N1-(3-fluoro-4-(2-(6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N3-(4-fluorofenil)-N3-metilmalonamida	
235	19		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ

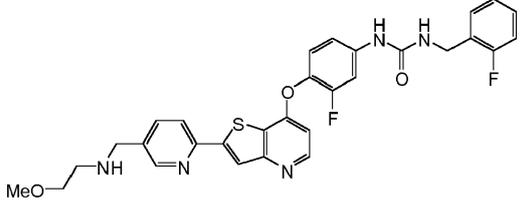
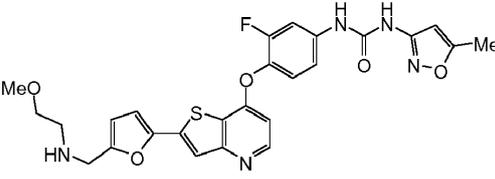
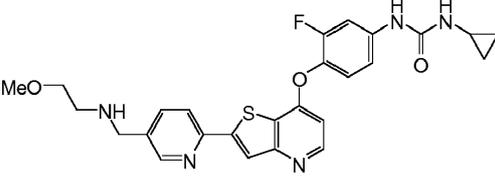
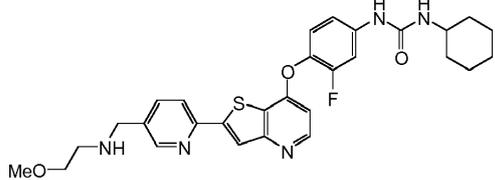
		 <p>N 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N3-fenilmalonamida</p>	(ppm): 10,64 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,50 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 6,9, 0,8 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 5,3, 0,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,5 Hz, 2H). MS (m/z): 586,3 (M+H).
236	20	 <p>N1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N3-(4-fluorofenil)-N3-metilmalonamida</p>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,28 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 12,9, 2,0 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,33-7,27 (m, 3H), 6,66 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,42 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,69 (t, J = 5,5 Hz, 2H). MS (m/z): 618,3 (M+H).
237	21	 <p>N1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N3-(4-fluorofenil)malonamida</p>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,61 (s, 1H); 10,32 (s, 1H); 8,57 (s, J = 1,4, 1H); 8,52 (d, J = 5,5, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8,0, 1H); 7,91 (d, J = 2,2, 1H); 7,89-7,86 (m, 1H); 7,66-7,60 (m, 2H); 7,51 (t, J = 8,8, 1H); 7,44 (dd, J = 9,0, 2,0, 1H); 7,20-7,14 (m, 2H); 6,68 (d, J = 5,5, 1H); 3,78 (s, 2H); 3,51 (s, 2H); 3,41 (t, J = 5,7, 2H); 3,24 (s, 3H); 2,65 (t, J = 5,7, 2H). MS (m/z): 604,2 (M+H).
252	22	 <p>1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea</p>	¹ H RMN (DMSO-d ₆) d(ppm) 1H: 9,89 (s, 1H); 9,41 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,51 (d, J = 5,5, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8,0, 1H); 7,89 (dd, J = 10,0, 1,8, 1H); 7,75 (dd, J = 13,1, 2,3, 1H); 7,46 (t, J = 9,0, 1H); 7,30-7,27 (m, 1H); 6,66 (d, J = 5,3, 1H); 6,51 (s, 1H); 3,77 (s, 2H); 3,40 (t, J = 5,7, 2H); 3,23 (s, 3H); 2,65 (t, J = 5,5, 2H); 1,29 (s, 9H). LRMS (ESI): (calc.) 591,2 (observado) 591,2 (MH) ⁺
253	23		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ

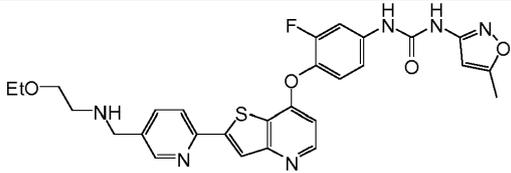
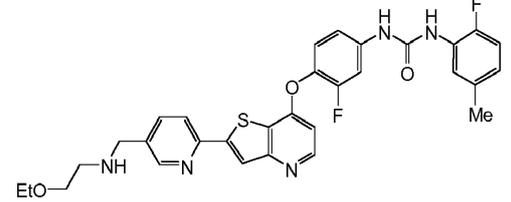
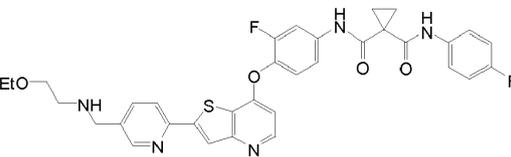
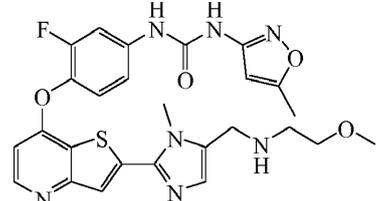
			(ppm): 9,60 (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 7,1, 2,3 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 13,1, 2,5 Hz, 1H), 7,58-7,40 (m, 3H), 7,28 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,13 (s a, 2H), 3,54 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,08-12,96 (m, 2H), no se observa un NH (supuestamente sal trifluoroacetato). MS (m/z): 630,2 (M+H).
		1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea	
254	24		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) : 10,42 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H, sal formiato), 7,90 (dd, J = 13,3, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,54-7,43 (m, 2H), 7,20-7,11 (m, 2H), 7,10 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), un CH ₂ se enmascara por pico de agua, 3,24 (s, 3H), 2,74 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,51-1,43 (m, 4H), falta un NH. MS (m/z): 619,2 (M+H).
		N-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)furan-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida	
257	25		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,13 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,41 (s a, 4H). MS (m/z): 630,3 (M+H).
		N-(3-fluoro-4-(2-(6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida	
259	26		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,92 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,24-8,17 (m, 2H), 7,89 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,6, 2,7, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H). MS (m/z): 549,1 (M+H).
		1-(2-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea	
261	27		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ

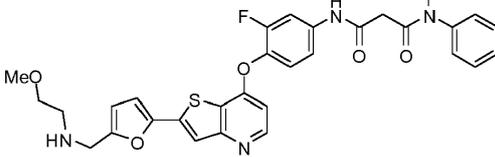
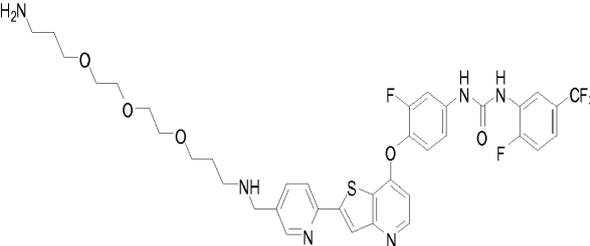
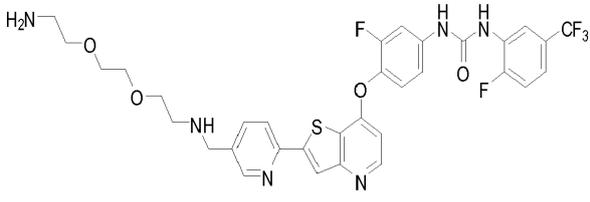
		 <p>3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1,1-diisopropilurea</p>	(ppm): 8,55 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 13,0, 2,3 Hz, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 5,3, 0,8 Hz, 1H), 3,83 (sept, J = 6,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,39 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,64 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 12H). MS (m/z): 552,2 (M+H).
262	28	 <p>1-(2-metoxi-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea</p>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H). MS (m/z): 561,1 (M+H).
264	29	 <p>N-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxi-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida</p>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,67 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,26-8,17 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,64-2,62 (m, 2H), 1,61-1,56 (m, 4H). MS (m/z): 642,2 (M+H).
266	30	 <p>1-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea</p>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,26 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 5,6, 0,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS (m/z): 563,2 (M+H).
267	31		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ

			(ppm) (ppm): 9,69 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H). MS (m/z): 574,2 (M+H).
		1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-metoxifenil)urea	
268	32		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,68 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 13,5, 2,5 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,16 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 5,5, 0,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,49 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,87 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H). MS (m/z): 558,1 (M+H).
		1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-m-tolilurea	
269	33		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,63 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,46 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). MS (m/z): 549,1 (M+H).
		1-(3-fluoro-4-(2-(6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea	
270	34		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) (ppm): 10,40 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,80, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,67 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,40 (t, J = 5,68 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,68 (t, J = 5,68 Hz, 2H), 1,46 (s, 4H). MS (m/z): 633,7 (M+H).
		N-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida	
271	35		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ

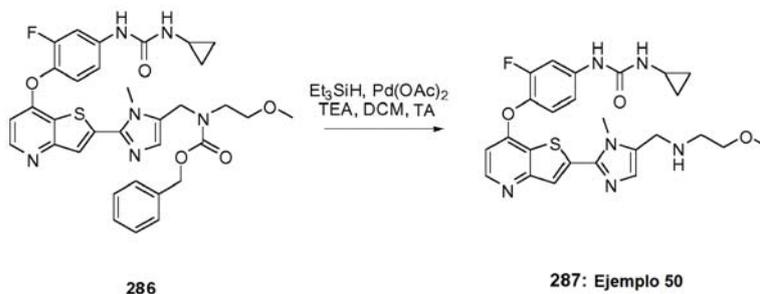
			(ppm): 9,24 (s a, 2H), 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,91 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 5,4, 0,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,42 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,69 (t, J = 5,7 Hz, 2H). MS (m/z): 612,3 (M+H).
272	36		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,65 (s, 1H); 8,57 (d, J = 1,6, 1H); 8,51 (d, J = 5,5, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8,6, 1H); 7,90 (dd, J = 8,2, 2,4, 1H); 7,74-7,71 (m, 1H); 7,40-7,37 (m, 2H); 6,64 (d, J = 5,5, 1H); 3,79 (s, 2H); 3,41 (t, J = 5,7, 2H); 3,24 (s, 3H); 2,95 (s, 6H); 2,67 (t, J = 5,7, 2H). MS (m/z): 496,3 (M+H)
			¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,66 (s, 1H); 9,95 (s, 1H); 8,55-8,53 (m, 2H); 8,32 (s, 1H); 8,23-8,21 (m, 1H); 7,99 (t, J = 8,8, 1H); 7,88 (dd, J = 8,0, 2,2, 1H); 7,61-7,58 (m, 2H); 7,43-7,40 (m, 1H); 7,19-7,13 (m, 3H); 6,75 (d, J = 5,3, 1H); 3,77 (s, 2H); 3,40 (t, J = 5,7, 2H); 3,23 (s, 3H); 2,64 (t, J = 5,3, 2H); 1,60-1,55 (m, 4H). MS (m/z): 630,3 (M+H)
273	37		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,93 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 8,51 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 8,0 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 2,6 Hz, J = 13,5 Hz), 7,37 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 7,16 (m, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 6,43 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,17 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, J = 17,2 Hz), 5,08 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J = 10,2 Hz), 3,77 (s, 2H), 7,74 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,40 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,23 (s, 2H), 2,64 (t, 2H, J = 5,6 Hz). MS (m/z): 508,3 (M+H).
			¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
274	38	<p>1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloksi)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea</p>	
275	39		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ

			(ppm): 9,03 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,31 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 8,0 Hz), 7,71 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, J = 13,5 Hz), 7,1-7,4 (m, 6H), 6,81 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,63 (dd, 1H, J = 1,0 Hz, J = 5,5 Hz), 4,36 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,77 (s, 2H), 3,40 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,23 (s, 3H), 2,64 (t, 2H, J = 5,6 Hz). MS (m/z): 576,3 (M+H).
		1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fluorobencil)urea	
276	40		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,66 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 13,0, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,09 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,40 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,71 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,37 (d, J = 0,8 Hz, 3H), falta un NH. MS (m/z): 538,3 (M+H).
		1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)furan-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea	
277	41		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,80 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,51 (d, J = 5,5, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,0, 1,5, 1H); 7,73 (dd, J = -13,5, 2,2, 1H); 7,38 (t, J = 9,0, 1H); 7,20 (d, J = 8,2, 1H); 6,66-6,62 (m, 2H); 3,78 (s, 2H); 3,41 (t, J = 5,7, 2H); 3,24 (s, 3H); 2,65 (d, J = 5,7, 2H); 2,57-2,51 (m, 1H); 0,66-0,62 (m, 2H); 0,44-0,41 (m, 2H). MS (m/z): 508,3 (M+H).
		1-Ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	
278	42		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,74 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 8,51 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 1,9 Hz, J = 6,1 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,12 (m, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 6,26 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,79 (s, 2H), [3,44 (2H)], 3,23 (s, 3H), 2,66 (t, 2H, 5,5 Hz), 1,80 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 2,1-2,4 (m, 6H). MS (m/z): 550,4 (M+H).
		1-ciclohexil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	
279	43		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ

			(ppm): 9,77 (s, 1H); 9,35 (s, 1H); 9,00 (s, 2H); 8,73 (d, J = 1,4, 1H); 8,55 (d, J = 5,5, 1H); 8,43 (s, 1H); 8,38 (d, J = 8,0, 1H); 8,08 (dd, J = 8,2, 2,2, 1H); 7,75 (dd, J = 13,1, 2,5, 1H); 7,47 (t, J = 9,0, 1H); 7,31-7,28 (m, 1H); 6,70 (dd, J = 5,5, 0,7, 1H); 6,56 (d, J = 1,0, 1H); 4,28 (s, 2H); 3,63 (t, J = 5,0, 2H); 3,50 (c, 7,0, 2H); 3,16 (s a, 2H); 2,38 (d, J = 0,7, 3H); 1,16 (t, J = 7,1, 3H). MS (m/z): 563,3 (M+H).
280	44		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,45 (s, 1H), 8,97 (a.s,2H), 8,72 (d, 1H, (dd, 1H, J = J=1,4 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,57 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,42 (s, H) 8,38 (d, 1H, J = 8, Hz), 8,08 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 8,2 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 2,0 Hz, J = 7,8 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 2,6 Hz, J = 13,3 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,24 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 11,1 Hz), 6,84 (m, 1H), 6,74 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 4,27 (m, 2H), [3,2-3,6 (9H)], 2,27 (s, 3H), 1,15 (t, 3H, J = 7,0 Hz). MS (m/z): 590,4 (M+H).
281	45		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,41 (s, 1H); 10,02 (s, 1H); 8,57 (d, J = 1,4, 1H); 8,52 (d, J = 5,5, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,21 (d, J = 9,8, 1H); 7,94-7,88 (m, 2H); 7,67-7,62 (m, 2H); 7,54-7,44 (m, 2H); 7,17-7,12 (m, 2H); 6,65 (d, J = 5,5, 1H); 3,79 (s, 2H); 3,44 (t, J = 5,9, 2H); 3,41 (c, J = 7,7, 2H); 2,66 (t, J = 5,7, 2H); 1,10 (t, J = 7,0, 3H). MS (m/z): 644,4 (M+H).
282	46		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,67 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,46 (t, J = 8,99 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 3,4- (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,68 (t, J = 5,67 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H). MS (m/z): 552,3 (M+H).
283	47		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ

		 <p>N1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)luran-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N3-metil-N3-fenilmalonamida</p>	(ppm): 10,30 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H, sal formiato), 7,80 (d a, J = 13,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52-7,28 (m, 7H), 7,09 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), un CH2 se enmascara por agua, 3,24 (s, 3H), 3,25-3,20 (m, 5H), 2,71 (t, J = 5,7 Hz, 2H), falta un NH (en forma de sal formiato). MS (m/z): 589,3 (M+H).
284	48	 <p>1-(4-(2-(5-(15-Amino-6,9,12-trioxa-2-azapentadecil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea</p>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,52 (s, 1H); 8,58 (d, J = 1,6, 1H); 8,53 (d, J = 5,5, 1H); 8,52-8,48 (m, 1H); 8,35 (s, 2H); 8,32 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8,0, 1H); 7,88 (dd, J = 8,0, 1,8, 1H); 7,81 (dd, J = 13,1, 2,4, 1H); 7,52-7,40 (m, 3H); 7,36-7,33 (m, 1H); 6,68 (d, J = 5,3, 1H); 3,76 (s, 2H); 3,50-3,40 (m, ~12H, en la parte superior del pico de agua); 2,80 (t, J = 7,4, 2H); 2,54 (t, J = 7,1, 2H); 1,73 (quint, J = 7,4, 2H); 1,68 (quint, J = 7,4, 2H) (sal formiato). MS (m/z): 775,5 (M+H).
285	49	 <p>1-(4-(2-(5-((2-(2-(2-Aminoetoxi)etoxi)etilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea</p>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,39 (s, 1H); 8,58 (d, J = 1,6, 1H); 8,53 (d, J = 5,5, 1H); 8,52-8,50 (m, 1H); 8,33 (s, 3H); 8,23 (d, J = 8,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,0, 1,8, 1H); 7,80 (dd, J = 13,1, 2,4, 1H); 7,52-7,40 (m, 3H); 7,35-7,32 (m, 1H); 6,68 (d, J = 5,5, 1H); 3,79 (s, 2H); 3,56-3,48 (m, ~8H, en la parte superior del pico de agua); 2,91 (t, J = 5,3, 2H); 2,66 (t, J = 5,6, 2H) (como la sal formiato). MS (m/z): 703,4 (M+H).

Esquema 14



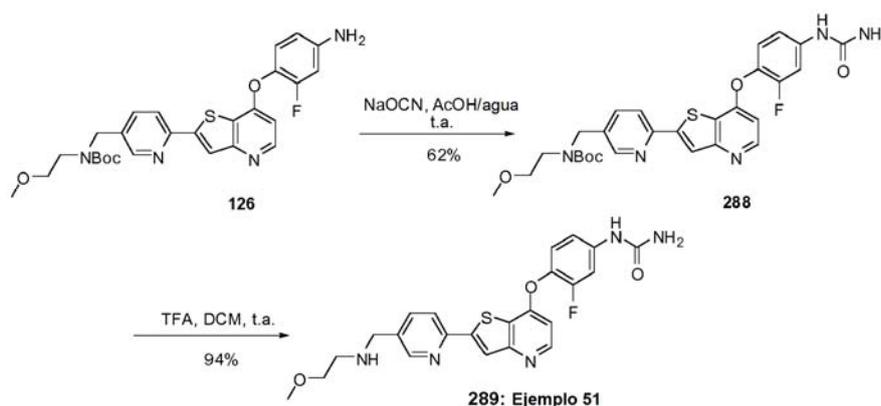
Ejemplo 50

5

1-Ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea (287)

A una solución del **286** (150 mg, 0,233 mmol, obtenido de forma similar a los compuestos **47** o **47a**, esquema 2) en DCM (1 ml) se le añadieron trietilsilano (37,9 mg, 0,326 mmol, 1,4 equiv.), TEA (3,3 mg, 0,0033 mmol, 0,14 equiv.) y Pd(OAc)₂ (2,089 mg, 0,04 equiv., 9,31 μM) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días. La reacción se detuvo después de 3 días (no completa) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (MeOH al 30 % en EtOAc) proporcionó el compuesto del título **287** (21 mg, rendimiento del 18 %) en forma de un sólido de color amarillo. La caracterización del compuesto **287** se proporciona en la Tabla 5.

Esquema 15



10

Ejemplo 51**1-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea (289)****15 Etapa 1: (6-(7-(2-fluoro-4-ureidofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terci-butilo (288)**

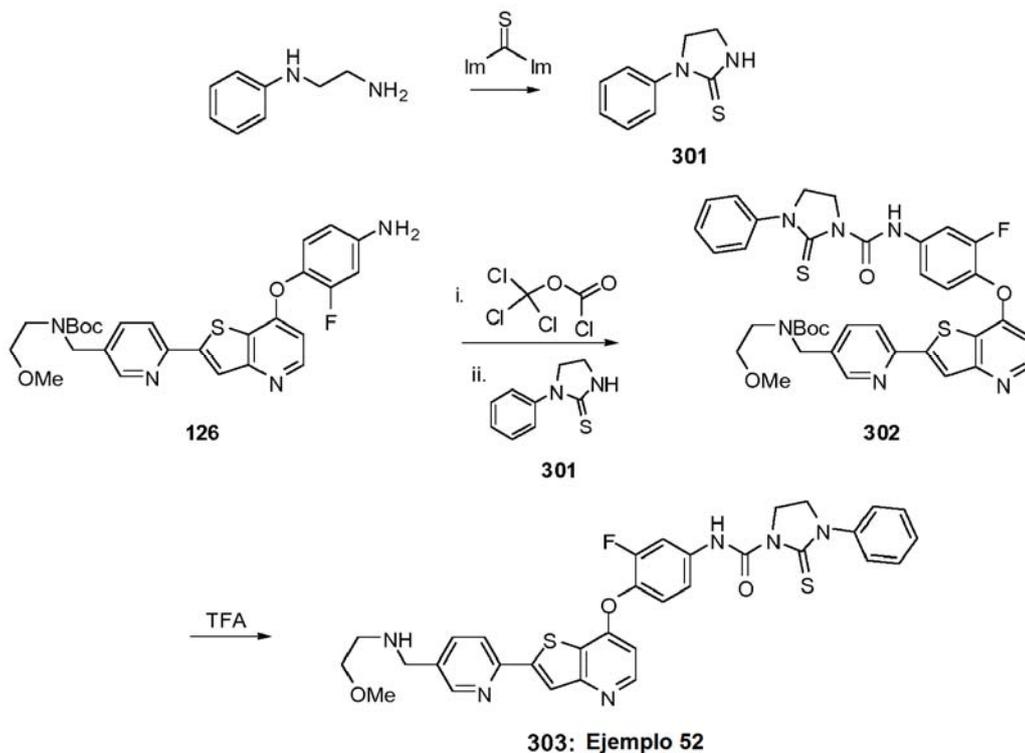
A una solución del compuesto **126** (3,0 g, 5,72 mmol) en AcOH (13,6 ml) a 0 °C se le añadió una solución de cianato sódico (0,743 g, 11,44 mmol, 2 equiv.) en agua (5,2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 20 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla de reacción se convirtió en una suspensión. Después de 30 min, el sólido se recogió por filtración y la torta de producto se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó al vacío y se purificó por un sistema de purificación ultrarrápida Biotage SP1 (eluyente, un gradiente de AE/MeOH, 100/0 a 90/10) para proporcionar **288** en forma de un sólido de color blanco (2,0 g, 3,52 mmol, rendimiento del 62 %). MS (m/z): 568,4 (M+H).

25 Etapa 2: 1-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b] piridina-7-iloxi)fenil)urea (289)

A una solución del compuesto **288** (0,33 g, 0,581 mmol) en DCM (11,6 ml) se le añadió TFA (0,53 ml, 6,98 mmol, 12 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 24 h, se concentró, y el residuo se purificó por un sistema de purificación ultrarrápida Biotage SP1 (eluyente, un gradiente DCM/MeOH/NH₄OH, 95/5/0,1 a 9/1/0,2) para proporcionar **289** en forma de un sólido de color blanco (0,256 g, 0,548 mmol, rendimiento del 94 %). La caracterización del compuesto **289** se proporciona en la Tabla 5.

30

Esquema 16

**Ejemplo 52 (ejemplo comparativo)****5 N-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-fenil-2-tioxoimidazolidina-1-carboxamida (303)****Etapa 1. 1-Fenilimidazolidin-2-tiona (301)**

10 Se añadió 1,1'-tiocarbonyldiimidazol (4,51 g, 25,3 mmol) a una solución de N-feniletildiamina (3 ml, 23,02 mmol) en THF (230 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió DCM, la solución se lavó con HCl 1 N, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título **301** (1,45 g, 8,13 mmol, rendimiento del 35,3 %). *m/z*: 179,1 (M+H)⁺

15 Etapa 2. (6-(7-(2-fluoro-4-(3-fenil-2-tioxoimidazolidina-1-carboxamido)fenoxi)-tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (302)

Se añadió en una porción difosgeno (0,023 ml, 0,191 mmol) a una solución de **126** (esquemas 6 o 9) (0,200 g, 0,381 mmol) en THF (3,81 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 2 h. Se añadieron secuencialmente **1-fenilimidazolidina-2-tiona (301)**, 0,102 g, 0,572 mmol) y hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) (0,046 g, 1,143 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más. Después, la mezcla en bruto se suspendió en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Luna C18 (2), 5,0 cm de DI; gradiente: MeOH al 80 % con respecto a MeOH al 95 % en agua, 60 min) proporcionando el compuesto del título **302** (0,068 g, 0,093 mmol, rendimiento del 24,5 %) en forma de un sólido cremoso. *m/z*: (M+1)⁺ 729,4 (100 %).

Etapa 3. N-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-fenil-2-tioxoimidazolidina-1-carboxamida (303)

30 Se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol) a una suspensión de **302** (0,093 g, 0,128 mmol) en DCM (1,000 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el

residuo se disolvió en DCM, se lavó con una solución 1 N de NaOH, agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró proporcionando el compuesto del título **303** (0,0714 g, 0,109 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

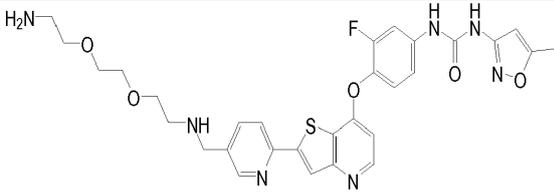
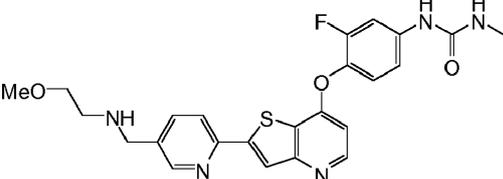
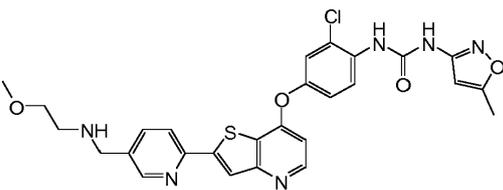
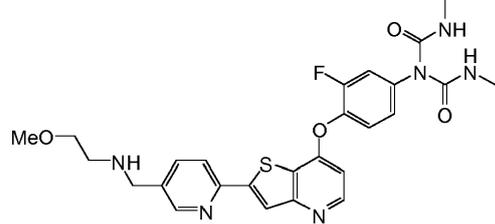
Tabla 5

Comp. N.º	Ej. N.º	Estructura	Caracterización
287	50		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,75 (s a, 1H), 8,69 (s a, 1H), 8,13 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,96 (t, J = 9,19 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,28 (m, 2H), 3,92 (s a, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,23 (t, J = 5,09 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 0,24 (m, 2H), 0,05 (m, 2H).
		1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	LRMS (ESI): (calc.) 510,58 (observado) 511,4 (MH) ⁺ s
289	51		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,97 (s, 1H); 8,68 (d, J = 1,6, 1H); 8,52 (d, J = 5,5, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,33 (d, J = 7,8, 1H); 8,02 (dd, J = 8,2, 2,2, 1H); 7,73 (dd, J = 14,2, 2,3, 1H); 7,37 (t, J = 9,0, 1H); 7,17-7,15 (m, 1H); 6,65 (d, J = 4,5, 1H); 6,05 (s, 2H); 4,14 (s, 2H); 3,54 (t, J = 5,1, 2H); 3,29 (s, 3H); 3,03 (t, J = 5,1, 2H).
		1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	LRMS (ESI): (calc.) 467,5 (observado) 468,3 (MH) ⁺

Otros compuestos de acuerdo con la presente invención se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

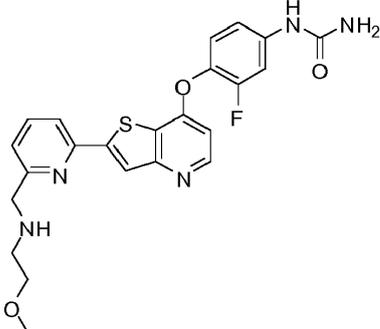
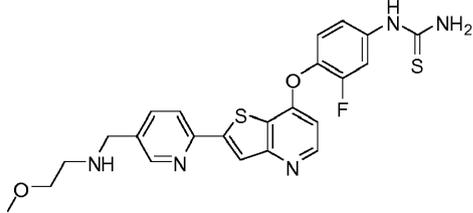
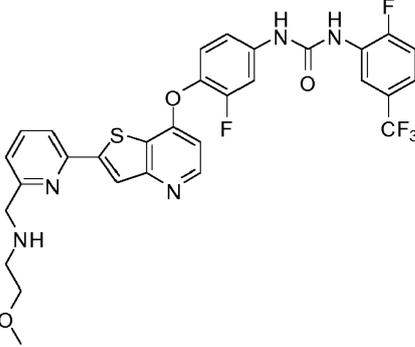
Comp. N.º	Ej. N.º	Estructura	Caracterización
293	53		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1H: 10,38 (s, 1H); 8,57 (d, J = 1,6, 1H); 8,51 (d, J = 5,5, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,1, 2,1, 1H); 7,80 (d, J = 13,2, 1H); 7,50-7,42 (m, 3H); 7,41-7,32 (m, 4H); 6,67 (d, J = 5,3, 1H); 3,79 (s, 2H); 3,55-3,47 (m, 8H); 3,23-3,21 (m, 5H); 2,83 (t, J = 5,5, 2H); 2,66 (t, J = 5,7, 2H). MS (M/Z): (calc.) 673,3 (observado) 673,4
		N1-(4-(2-(5-((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N3-metil-N3-fenilmalonamida	
294	54		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):

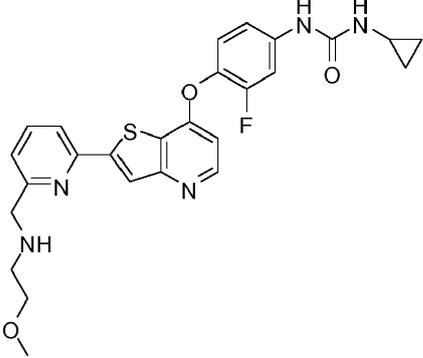
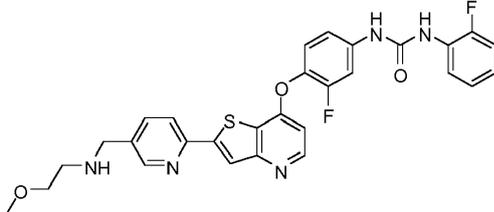
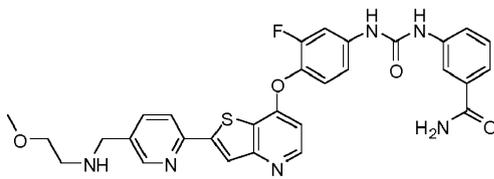
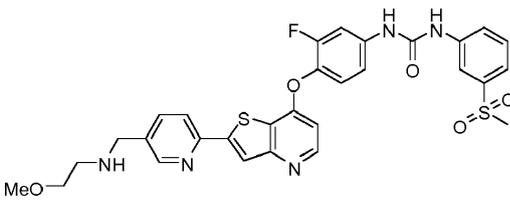
		 <p>1-(4-(2-(5-((2-(2-(2-Aminoetoxi)etoxi)etilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea</p>	<p>¹H: 10,66 (1H), 8,60 (s, 1H); 8,55-8,53 (m, 1H); 8,40-8,34 (m, 2H); 8,28-8,24 (m, 1H); 7,93-7,90 (m, 1H); 7,82-7,78 (m, 1H); 7,45-7,35 (m, 2H); 6,70-6,68 (m, 1H); 6,60-6,57 (m, 1H); 3,81 (s, 2H); 3,60-3,50 (m, 8H); 2,93-2,90 (m, 2H); 2,70-2,65 (m, 2H); 2,37 (s, 3H). MS (M/Z): (calc.) 622,2 (observado) 622,4</p>
298	55	 <p>1-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-metilurea</p>	<p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1H: 8,96 (s, 1H); 8,69 (d, J = 1,4, 1H); 8,53 (d, J = 5,3, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,34 (d, J = 8,2, 1H); 8,04 (dd, J = 8,2, 2,0, 1H); 7,72 (dd, J = 13,7, 2,5, 1H); 7,37 (t, J = 9,2, 1H); 7,19-7,16 (m, 1H); 6,65 (d, J = 5,4, 1H); 6,20 (c, J = 4,6, 1H); 4,18 (s, 1H); 3,56 (t, J = 5,3, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,10-3,06 (m, 2H); 2,66 (d, J = 4,5, 3H). MS: (calc.) 482,2 (observado) 482,3 (MH)⁺</p>
298a	56a	 <p>1-(2-cloro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea</p>	<p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,88 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,32 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 2,7 Hz, J = 8,8 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 5,97 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,65 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,17 (s, 3H)</p> <p>MS: (calc.) 564,1 (observado) 565,3 (MH)⁺</p>
299	56	 <p>3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)biuret</p>	<p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1H: 8,58-8,56 (m, 2H); 8,36 (s, 1H); 8,25 (d, J = 8,0, 1H); 7,90 (dd, J = 8,2, 1,8); 7,68 (c, J = 4,5, 2H); 7,59-7,50 (m, 2H); 7,22-7,18 (m, 1H); 6,84 (d, J = 5,3, 1H); 3,78 (s, 2H); 3,41 (t, J = 5,7, 2H); 3,24 (s, 3H); 2,67 (d, J = 4,5, 6H); 2,65 (t, J = 5,7, 2H). MS: (calc.) 539,3 (observado) 539,3 (MH)⁺</p>

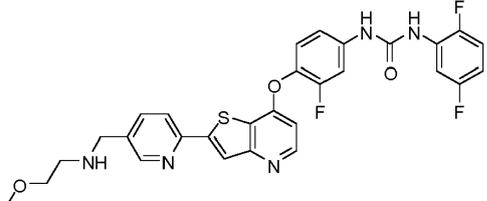
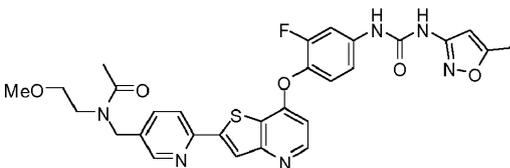
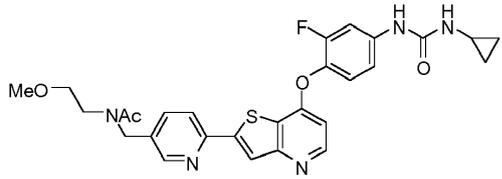
Otros compuestos de acuerdo con la presente invención se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Comp. N.º	Ej. N.º	Estructura	Caracterización
-----------	---------	------------	-----------------

318	57		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,44 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,32 (s, 1H), 8,27 (s a, 2H), 8,11 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 7,90 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 13,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 6,17 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,76 (s a, 2H)
		1-(3-fluoro-4-(2-(6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	LRMS (ESI): (calc.) 467,1 (observado) 468,3 (MH) ⁺
319	58		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,96 (s, 1H); 8,56 (d, J = 1,6, 1H); 8,52 (d, J = 5,5, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,23 (d, J = 7,8, 1H); 7,89 (dd, J = 8,0, 2,0, 1H); 7,81 (dd, J = 12,5, 2,0, 1H); 7,47 (t, J = 9,0, 1H); 7,29-7,26 (m, 1H); 6,67 (d, J = 4,7, 1H); 3,77 (s, 2H); 3,40 (t, J = 5,7, 2H); 3,23 (s, 3H); 2,65 (t, J = 5,5, 2H).
		1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)tiourea	LRMS (ESI): (calc.) 483,1 (observado) 484,3 (MH) ⁺
322	59		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,50 (s, 1H), 9,00 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,57 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 7,3 Hz), 8,51 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,34 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,89 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 2,6 Hz, J = 12,9 Hz), 7,4-7,6 (4H), 7,24 (m, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,85 (s, 2H), 3,41 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,22 (s, 3H), 2,71 (t, 2H, J = 5,5 Hz)
		1-(3-fluoro-4-(2-(6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea	LRMS (ESI): (calc.) 629,1 (observado) 630,5 (MH) ⁺
329	60		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,18 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,70 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,25 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 3,57 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 2,94 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 0,20 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 0,00

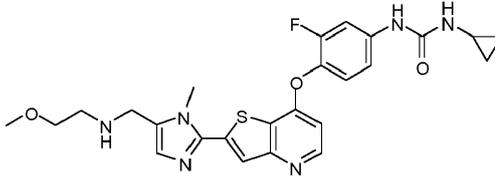
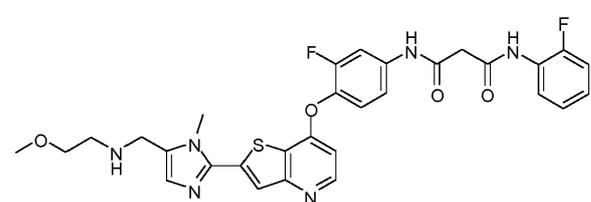
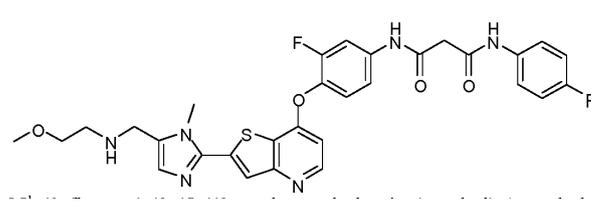
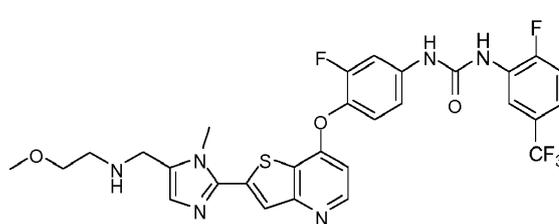
			(s, 2H).
		1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	LRMS (ESI): (calc.) 507,2 (observado) 508,4 (MH)+
332	61		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8,49 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,29 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,09 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, J = 8,0 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 2,6 Hz, J = 13,1 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,24 (m, 2H), 7,14 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,75 (s, 2H), 3,38 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,21 (s, 3H), 2,62 (t, 2H, J = 5,7 Hz)
		1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fluorofenil)urea	LRMS (ESI): (calc.) 561,2 (observado) 562,5 (MH)+
333	62		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9,20 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03-7,89 (m, 3H), 7,78 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,69 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,98 (s a, 2H), 3,49 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,92-2,83 (m, 2H), falta un NH (probablemente debido al solapamiento de señal con las señales de disolvente)
		3-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)ureido)benzamida	LRMS (ESI): (calc.) 586,64 (observado) 587,5 (MH)+
336	63		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9,29 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,47 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,41

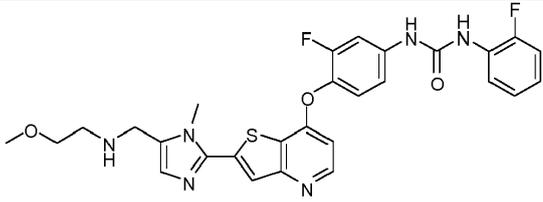
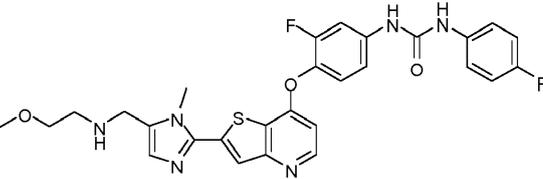
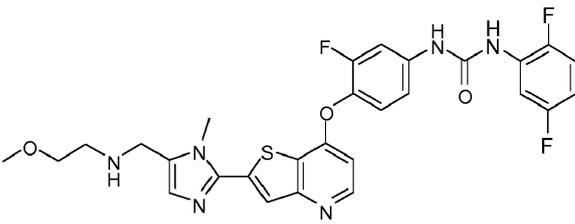
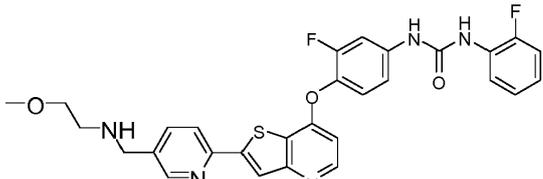
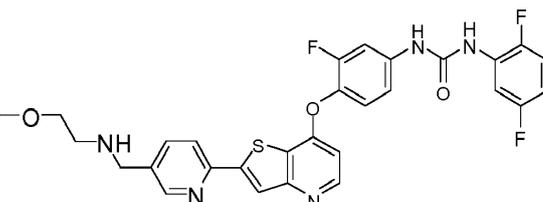
		1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(3-(metilsulfonil)fenil)urea	(t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,66 (t, J = 5,7 Hz, 2H), falta un NH (probablemente debido al solapamiento de señal con las señales de disolvente)
			LRMS (ESI): (calc.) 621,7 (observado) 622,4(MH)+
337	64	 <p>1-(2,5-difluorofenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea</p>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,54 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,29 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,98 (m, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 7,43 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,25 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 3,75 (s, 2H), [3,34 (2H)], 3,21 (s, 3H), 2,62 (s a, 2H), 2,22 (s a, 1H)
			LRMS (ESI): (calc.) 579,2 (observado) 580,4 (MH)+
339	65	 <p>N-((6-(7-(2-fluoro-4-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-(2-metoxietil)acetamida</p>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,66 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,50-8,45 (m, 2H); 8,32 (s, 0,3H); 8,28 (s, 0,7H); 8,24 (d, J = 8,0, 0,3H); 8,18 (d, J = 8,0, 0,7H); 7,78-7,68 (m, 2H); 7,42 (t, J = 9,0, 1H); 7,25-7,21 (m, 1H); 6,64-6,61 (m, 1H); 6,51 (s, 1H); 4,67 (s, 0,6H); 4,54 (s, 1,4H); 3,50-3,40 (m, 4H); 3,19 (s, 1,9H); 3,16 (s, 1,1H); 2,33 (s, 3H); 2,08 (s, 2,2H); 2,00 (s, 0,8H) (mezcla 2,3:1 de rotámeros)
			LRMS (ESI): (calc.) 591,2 (observado) 591,3 (MH)+
340	66	 <p>N-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-(2-metoxietil)acetamida</p>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,74 (s, 1H); 8,55-8,49 (m, 2H); 8,35 (s, 0,3H); 8,32 (s, 0,7H); 8,28 (d, J = 8,6, 0,3H); 8,22 (d, J = 0,7H, 0,7H); 7,80-7,68 (m, 2H); 7,38 (t, J = 9,0, 1H); 7,24-7,19 (m, 1H); 6,66-6,56 (m, 2H); 4,71 (s, 0,6H); 4,59 (s, 1,4H); 3,53-3,41 (m, 4H); 3,24 (m, 2,2H); 3,20 (m, 0,8H); 2,57-2,50 (m, 1H); 2,13 (s, 2,2H); 2,05 (s, 0,8H); 0,67-0,63 (m, 2H); 0,41-0,40 (m, 2H). (mezcla 3:1 de rotámeros)
			LRMS (ESI): (calc.) 550,2 (observado) 550,5 (MH)+

Otros compuestos de acuerdo con la presente invención se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8

Comp. N.º	Ej. N.º	Estructura	Caracterización
-----------	---------	------------	-----------------

341	67		
		1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	
342	68		
		N1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N3-(2-fluorofenil)malonamida	
343	69		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):
		N ¹ -(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N3-(4-fluorofenil)malonamida	LRMS (ESI): (calc.) 606,2 (observado) 607,5 (MH) ⁺
344	70		
		1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea	
345	71		

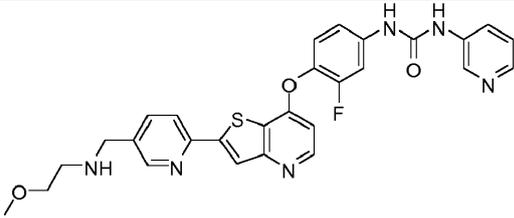
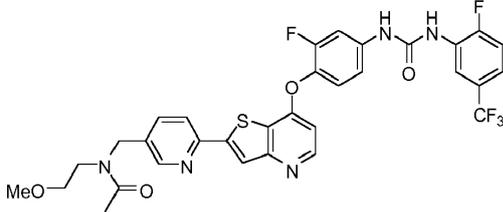
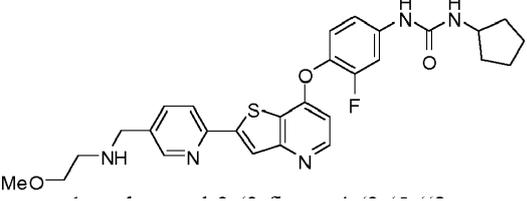
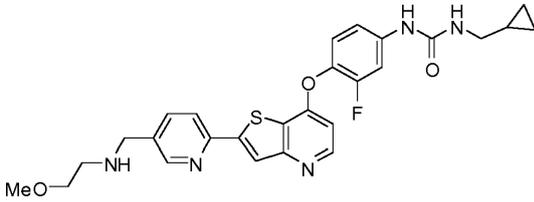
			
		1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fluorofenil)urea	
346	72		
		1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)urea	
347	73		
		1-(2,5-difluorofenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	
348	74		
		1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fluorofenil)urea	
349	75		

		1-(2,5-difluorofenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	
--	--	---	--

Otros compuestos de acuerdo con la presente invención se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9

Comp. N.º	Ej. N.º	Estructura	Caracterización
351	76		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9,72 (a, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 2,0 Hz, J = 12,9 Hz, 1H), 7,57 (d, H=6,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1H), 6,62 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 1 Hz, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 2H), 3,43-3,41 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,85-2,78 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 3H), 2,37 (d, J = 0,8 Hz, 3H)
		1-(3-fluoro-4-(2-(1-(3-(2-metoxietilamino)propanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno [3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea	
352	77		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 1H: 8,79 (a, 1H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,3 Hz, J = 13,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,63 (a, 1H), 6,58 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 2H), 3,73-3,67 (m, 2H), 3,42-3,39 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 4H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,44-0,40 (m, 2H)
		1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(1-(3-(2-metoxietilamino)propanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno [3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	
353	78		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 10,08 (a, 1H), 9,24 (a, 1H), 8,59 (dd, J = 2,3 Hz, J = 7,3 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,2 Hz, J = 13,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,54-7,41 (m, 3H), 7,27 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,07-3,01 (m, 4H), 2,81-2,72 (m, 3H), 2,62 (m, 1H)
		1-(3-fluoro-4-(2-(1-(3-(2-metoxietilamino)propanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno [3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea	
354	79		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9,24 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,27 (s, 1H), 8,18 (d,

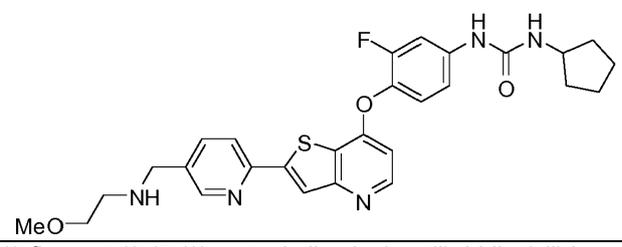
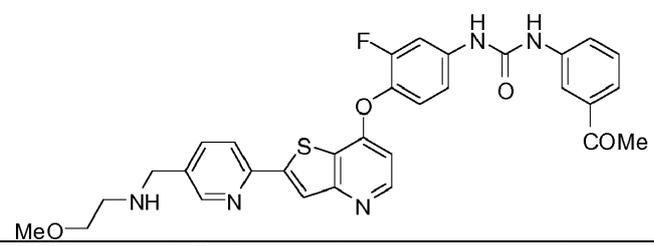
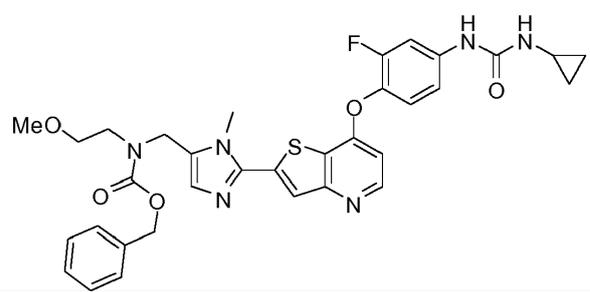
			1H, J = 8,2 Hz), 8,10 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 8,0), 7,71 (dd, 1H, J = 2,5 Hz, J = 13,3 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, J = 8,2 Hz), 7,25 (m, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 3,73 (s, 2H), [3,3 2H], 3,19 (s, 3H), 2,60 (t, 2H, J = 5,7 Hz)
		1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno [3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(piridin-3-il)urea	LRMS (ESI): (calc.) 544,2 (observado) 545,5 (MH)+
355	80		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): mezcla de rotámeros; 9,52 (s, 1H), 9,02 y 9,01 (2s, 1H), 8,59 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 8,56-8,49 (m, 2H), 8,37 y 8,34 (2s, 1H), 8,29 y 8,23 (2d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,56-7,40 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 4,71 y 4,59 (2s, 2H), 3,53-3,38 (m, 4H), 3,24 y 3,21 (2s, 3H), 2,13 y 2,05 (2s, 3H).
		N-((6-(7-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)ureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-(2-metoxietil)acetamida	LRMS (ESI): (calc.) 671,16 (observado) 672,5 (MH)+
357	81		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8,61 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,47(d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,27 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, J = 8,2 Hz), 7,67 (dd, 1H, J = 2,6 Hz, J = 13,5 Hz), 7,32 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,09 (m, 1H), 6,59 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 6,28 (d, 1H, J = 7,1 Hz)
		1-ciclopentil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno [3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	LRMS (ESI): (calc.) 535,2 (observado) 536,4 (MH)+
358	82		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): DMSO-d69,20 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,71 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, J = 8,2 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 13,7 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,70 (m, 1H), 6,45 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 3,59 (s, 2H), 3,22 (t, 2H, 5,7 Hz), 3,05 (s, 3H), 2,79 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 1,54 (s, 1H), 0,76 (m, 1H), 0,23 (m, 2H), 0,01 (m, 2H)
		1-(ciclopropilmetil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno [3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	LRMS (ESI): (calc.) 521,2 (observado) 522,4 (MH)+
359	83		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 10,90 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,95 (s, 1H),

			7,72 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 6,68 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,13 (m, 2H)
		1-(2,4-difluorofenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	LRMS (ESI): (calc.) 582,60 (observado) 583,5 (MH)+
360	84		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9,0 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,8 Hz, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 2,6 Hz, J = 13,5 Hz, 1H), 7,41- 7,24 (m, 5H), 7,24- 7,18 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 1H), 5,28 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,8 Hz, 2H)
		1-bencil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno [3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	LRMS (ESI): (calc.) 557,6 (observado) 558,5 (MH)+
362	85		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): DMSO-d6 8,80 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,26 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 7,31 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,33 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,35 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,19 (s, 3H), 2,90 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,59 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 1,62 (m, 5H), 1,34 (m, 1H), 1,11 (m, 3 H), 0,86 (m, 2H)
		1-(ciclohexilmetil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno [3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	LRMS (ESI): (calc.) 563,2 (observado) 564,5 (MH)+

Otros compuestos de acuerdo con la presente invención se muestran en la Tabla 10.

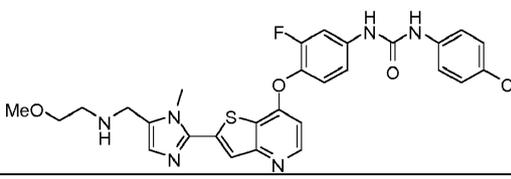
Tabla 10

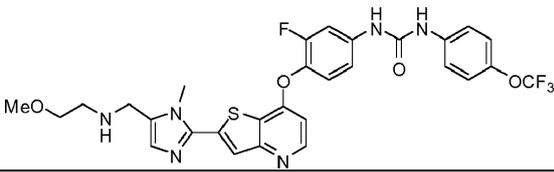
Comp. N.º	Ej. N.º	Estructura
363	86	

		3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-metilurea
364	87	 <p>1-ciclopentil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea</p>
365	88	 <p>1-(3-acetilfenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea</p>
367	89	 <p>(2-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de bencilo</p>

Otros compuestos de acuerdo con la presente invención se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11

Comp. N.º	Ej. N.º	Estructura	Caracterización
368	90	 <p>1-(4-clorofenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea</p>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,27 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,46 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,82 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,65 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,71 (m, 2H) LRMS (ESI): (calc.) 581,06 (observado) 581,4 (MH) ⁺

371	91		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,12 (s, 1H), 0,02 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,53 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 8,99 Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,65 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,62 (t, J = 5,67 Hz, 2H).
		1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea	LRMS (ESI): (calc.) 630,6 (observado) 632,5 (MH) ⁺

Composiciones farmacéuticas

En una realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Se pueden formular composiciones de la invención por cualquier método bien conocido en la técnica y se pueden preparar para administración por cualquier ruta, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratecal o intrarrectal. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención se administran por vía intravenosa en un entorno hospitalario. En ciertas realizaciones diferentes, la administración puede ser, por ejemplo, por la ruta oral.

Las características del vehículo dependerán de la ruta de administración. Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que es compatible con un sistema biológico tal como una célula, cultivo celular, tejido u organismo, y que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del principio o principios activos. De esta forma, las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener, además al inhibidor, diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizadores, solubilizantes, y otros materiales bien conocidos en la técnica. La preparación de formulaciones farmacéuticamente aceptables se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente y muestran efectos mínimos o ningún efecto toxicológico no deseado. Los ejemplos de dichas sales incluyen, pero sin limitación, sales formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido poligalacturónico. Los compuestos también se pueden administrar como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la técnica, que específicamente incluyen la sal de amonio cuaternario de la fórmula --NR⁺Z⁻, en la que R es hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un contraión, que incluye cloruro, bromuro, yoduro, --O--alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamoato, mandeloato, benciloato, y difenilacetato).

Se incluye el compuesto activo en el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente activa sin provocar graves efectos tóxicos en el paciente tratado. El intervalo de dosificación eficaz de los derivados farmacéuticamente aceptables se puede calcular en base al peso del compuesto precursor a administrar. Si el derivado exhibe actividad por sí mismo, la dosificación efectiva se puede estimar como anteriormente, usando el peso del derivado, o por otros medios conocidos por los expertos en la técnica.

Inhibición de la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF

Los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en un método de inhibición de la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF en una célula, comprendiendo el método poner en contacto una célula en la que la inhibición de la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF se desea con un inhibidor de la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF de acuerdo con la invención. Dado que los compuestos de la invención inhiben la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF, son útiles herramientas de investigación para el estudio *in vitro* del papel de la señalización del

receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF en procesos biológicos. En un ejemplo de esta realización, el método provoca una inhibición de la proliferación celular de las células en contacto.

EJEMPLOS DE ENSAYO

5

Inhibición de actividad de c-Met y VEGF

Los siguientes protocolos se usaron para ensayar los compuestos de la invención.

10 Ejemplo de ensayo 1

Ensayos de tirosina cinasa receptora *in vitro* (c-Met/receptor de HGF y receptor de VEGF KDR)

Estos ensayos miden la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad enzimática de c-Met humano recombinante/actividad enzimática del receptor de HGF y del receptor de VEGF.

Se clona un ADNc 1,3 kb que corresponde al dominio intracelular de c-Met o IC c-Met (Número de acceso del Genbank NP000236-1, aminoácido 1078 a 1337) en los sitios BamHI/XhoI del vector pBlueBacHis2A (Invitrogen) para la producción de una versión etiquetada de histidina de esa enzima. Esta construcción se usa para generar baculovirus recombinante usando el sistema Bac-N-Blue™ de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Invitrogen).

La proteína IC c-Met se expresa en células Hi-5 (Tricoplusia Ni) en infección con construcción de baculovirus recombinante. En resumen, las células Hi-5 cultivadas en suspensión y se mantienen en medio libre de suero (Sf900 complementado con gentamicina) a una densidad celular de aproximadamente 2×10^6 células/ml se infectan con los virus mencionados anteriormente a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,2 durante 72 horas a 27 °C con agitación a 120 rpm en un agitador giratorio. Las células infectadas se recolectan por centrifugación a 398 g durante 15 minutos. Los gránulos celulares se congelan a -80 °C hasta que se realiza la purificación.

Todas las etapas descritas en la extracción y purificación celular se realizan a 4 °C. Los gránulos de células Hi-5 congeladas infectadas con el baculovirus recombinante IC C-Met se descongelan y se suspenden de nuevo cuidadosamente en Tampón A (Tris 20 mM, pH 8,0, glicerol al 10 %, 1 µg/ml de pepstatina, 2 µg/ml de Aprotinina y leupeptina, 50 µg/ml de PMSF, 50 µg/ml de TLCK y 10 µg de E64, DTT 0,5 mM y Levamisol 1 mM) usando 3 ml de tampón por gramo de células. La suspensión se homogeneiza por Dounce, después de lo cual se centrifuga a 22500 g, 30 minutos, 4 °C. Se usa el sobrenadante (extracto celular) como material de partida para purificación de IC c-Met.

El sobrenadante se carga en una columna QsepharoseFF (Amersham Biosciences) equilibrada con tampón B (Tris 20 mM, pH 8,0, glicerol al 10 %) suplementado con NaCl 0,05 M. Después de un lavado de diez volúmenes de columna (CV) con tampón de equilibrio, las proteínas de enlace se eluyen con un gradiente lineal de sal de 5 CV que abarca NaCl de 0,05 a 1 M en tampón B. Típicamente, la conductividad de fracciones seleccionadas se clasifica entre 6,5 y 37 mS/cm. Este eluato de Qsepharose tiene una concentración de NaCl estimada de 0,33 M y se complementa con una solución 5 M de NaCl para aumentar la concentración de NaCl a 0,5 M y también con una solución 5 M de Imidazol (pH 8,0) para lograr una concentración de imidazol final de 15 mM. Este material se carga en una columna de afinidad HisTrap (GE Healthcare) equilibrada con Tampón C (NaPO₄ 50 mM, pH 8,0, NaCl 0,5 M, glicerol al 10 %) complementada con imidazol 15 mM. Después de un lavado de 10 CV con tampón de equilibrio y un lavado de 8 CV con tampón C + imidazol 40 mM, las proteínas de enlace se eluyen con un gradiente lineal de 8 CV (15 a 500 mM) de imidazol en tampón C. Las fracciones enriquecidas con IC C-Met de esta etapa de cromatografía se combinan en base a análisis SDS-PAGE. Esta combinación de enzimas experimenta un intercambio de amortiguador usando columna PD-10 (GE Healthcare) contra el tampón D (HEPES 25 mM, pH 7,5, NaCl 0,1 N, glicerol al 10 % y p-mercaptoetanol 2 mM). Las concentraciones de preparaciones de proteína IC c-Met finales son aproximadamente 0,5 mg/ml con una pureza aproximada del 80 %. Las reservas de proteína IC c-Met purificadas se complementan con BSA a 1 mg/ml, se alícuotan y se congelan a -80 °C antes del uso en ensayo enzimático.

En el caso del receptor de VEGF KDR, se clona un ADNc 1,6 kb que corresponde al dominio catalítico de VEGFR2 o KDR (número de acceso del Genbank AF035121, aminoácido 806 a 1356) en el sitio Pst I del vector pDEST20 Gateway (Invitrogen) para la producción de una versión etiquetada con GST de esa enzima. Esta construcción se usa para generar baculovirus recombinantes usando el sistema Bac-to-Bac™, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Invitrogen).

- La proteína GST-VEGFR2806-1356 se expresa en células Sf9 (*Spodoptera frugiperda*) tras infección con construcción de baculovirus recombinante. En resumen, las células Sf9 cultivadas en suspensión y se mantienen en medio libre de suero (Sf900 II complementado con gentamicina) a una densidad celular de aproximadamente 2×10^6 células/ml se infectan con los virus mencionados anteriormente a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,1 durante 72 horas a 27 °C con agitación a 120 rpm en un agitador giratorio. Las células infectadas se recolectan por centrifugación a 398 g durante 15 minutos. Los gránulos celulares se congelan a -80 °C hasta que se realiza la purificación.
- 10 Todas las etapas descritas en la extracción y purificación celular se realizan a 4 °C. Los gránulos de células Sf9 congeladas infectadas con el baculovirus recombinante GST-VEGFR2806-1356 se descongelan y se suspenden de nuevo cuidadosamente en Tampón A (PBS, pH 7,3 complementado con 1 µg/ml de pepstatina, 2 µg/ml de Aprotinina y leupeptina, 50 µg/ml de PMSF, 50 µg/ml de TLCK y 10 µg de E64, y DTT 0,5 mM) usando 3 ml de tampón por gramo de células. La suspensión se homogeneiza por Dounce, y se añade Triton X-100 al 1 % al homogenado
- 15 después de lo cual se centrifuga a 22500 g, durante 30 min, 4 °C. Se usa el sobrenadante (extracto celular) como material de partida para purificación de GST-VEGFR2806-1356.

- El sobrenadante se carga sobre una columna de GST-agarosa (Sigma) equilibrada con PBS pH 7,3. Tras un lavado de cuatro volúmenes de columna (CV) con PBS pH 7,3 + Triton X-100 al 1 % y un lavado de 4 CV con tampón B (Tris 50 mM pH 8,0, glicerol al 20 % y NaCl 100 mM), las proteínas de unión se eluyen por etapas con 5 CV de tampón B complementado con DTT 5 mM y glutation 15 mM. Las fracciones enriquecidas GST-VEGFR2806-1356 de esta etapa de cromatografía se combinan en base a trazas U.V., es decir fracciones con O.D.280 alta. Las concentraciones de preparaciones de proteína GST-VEGFR2806-1356 finales son de aproximadamente 0,7 mg/ml con una pureza aproximada del 70 %. Las reservas de proteína GST-VEGFR2806-1356 purificadas se alícuotan y se
- 20 congelan a -80 °C antes del uso en ensayo enzimático.
- 25

- La inhibición de c-Met/receptor de HGF y VEGFR/KDR se mide en un ensayo DELFIATM (Perkin Elmer). El sustrato poly(Glu4, Tyr) se inmoviliza en placas negras de 96 pocillos de poliestireno de alta unión. Las placas recubiertas se lavan y se almacenan a 4 °C. Durante el ensayo, las enzimas se preincuban con inhibidor y Mg-ATP en hielo en
- 30 placas de 96 pocillos de polipropileno durante 4 minutos, y después se transfieren a las placas recubiertas. La posterior reacción de cinasa tiene lugar a 30 °C por 10-30 minutos. Las concentraciones ATP en el ensayo son de 10 µM para C-Met (5X el Km) y 0,6 µM para VEGFR/KDR (2X el Km). La concentración enzimática es de 25 nM (C-Met) o 5 nM (VEGFR/KDR). Después de la incubación, las reacciones de cinasa se interrumpen con EDTA y las placas se lavan. Se detecta el producto fosforilado por incubación con MoAb anti-fosfotirosina etiquetado con Europio.
- 35 Después de lavar las placas, se detecta el MoAb enlazado por fluorescencia de tiempo resuelto en un lector Gemini SpectraMax (Molecular Devices). Los compuestos se evalúan sobre un intervalo de concentraciones y se determinan las CI₅₀ (dando la concentración de compuestos un 50 % de inhibición de la actividad enzimática). Los resultados se muestran en la Tabla 2, columnas B y C.

40 Ejemplo de ensayo 2

Inhibición de fosforilación de c-Met en células MKN45

- Se usa el siguiente ensayo para determinar la inhibición de fosforilación de c-Met.
- 45 El receptor c-Met se expresa en numerosas líneas celulares cancerosas derivadas de tumores de origen epitelial. En células de carcinoma gástrico MKN45, el gen c-Met se amplifica, resultando como resultado una sobreexpresión de varias veces del receptor y su activación constitutiva. Por esta razón, los niveles constitutivamente altos de ERK1/2 también se detectan en estas células, independientemente a la estimulación añadida a HGF (Smolen GA, Sordella
- 50 R, Muir B, Mohapatra G, Barmettler A, Archibald H, et al. Amplification of MET may identify a subset of cancers with extreme sensitivity to the selective tyrosine kinase inhibitor PHA-665752. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006). Se ha desarrollado en método sensible para seguir la fosforilación c-Met en estas células. En estudios previos con la primera generación de inhibidores c-Met, se establece que las CI₅₀ para la inhibición de fosforilación de c-Met son idénticas usando este nuevo procedimiento ELISA y el procedimiento de transferencia de western estándar, con
- 55 anticuerpos dirigidos contra la activación de residuos de tirosina de autocatálisis de c-MET (Tyr Y1230-34-35).

Tratamientos celulares: Las células MKN45 se siembran en pocillos de placas de 96 pocillos a una densidad de 3×10^4 células/pocillo en medio RPMI suplementado con FBS al 10 %. Las células 293T que expresan HA-TPR-RON (clon 18) se siembran en pocillos de placas de 96 pocillos a una densidad de 3×10^4 células/pocillo en medio RPMI

suplementado con FBS al 10 %. Las células se cultivan durante 48 horas antes del tratamiento con compuestos de interés. Se añaden inhibidores al medio en placas por triplicado a las dosis indicadas. Después de 3 horas de tratamiento, se aspira el medio y las células se someten a lisis por un ciclo congelación-descongelación en 50 µl/pocillo de tampón de lisis hipotónico (HEPES 25 mM, pH 7,5, NaCl 10 mM con clorhidrato de fluoruro de 4-(2-aminoetil)bencensulfonilo 1 mM, ortovanadato sódico 200 µM, fluoruro sódico 1 mM, 10 µg/ml de leupeptina, 10 µg/ml de aprotinina/ml, 1 µg/ml de pepstatina y 50 µg/ml de clorhidrato de Na-p-tosil-L-lisina clorometil cetona.

- Detección de c-Met fosforilado por ELISA directo: Las muestras de lisado (5 µl) de pocillos de placas de tratamiento se transfieren a 80 µl de tampón de unión (HEPES 25 mM pH 7,5, NaCl 200 mM) en pocillos de placas de 96 pocillos de poliestireno de color blanco de alta capacidad de unión (Corning). Después de una incubación de unión de proteínas durante una noche a 4 °C, los lisados se aspiran y los pocillos se bloquean durante 1 h a 37 °C en TBST complementado con BSA al 5 %. Las placas se incuban con los anticuerpos primarios anti-fosfo-tirosina (Millipore, 4G10) diluidos 1/15000 en TBST complementado con BSA al 5 % durante 1 h a temperatura ambiente. Las placas se lavan 3 veces en un lavador de placas (SkanWasher, Molecular Devices), y se incuban con peroxidasa anti-conejo-rábano picante del anticuerpo indicador (Sigma) diluido 1/15000 en TBST complementado con BSA al 5 %, durante 1 h a temperatura ambiente. Las placas se lavan 3 veces con TBST usando un lavador de placas y posteriormente se incuban con una solución de sustrato quimioluminiscente (ECL, Roche). La señal de luminiscencia se captura en un aparato Polar Star Optima (BMG LabTech).
- 20 Los valores promedio de las muestras por triplicado se usan para preparar curvas de CI_{50} usando un modelo de ajuste de 4 parámetros. Estas curvas se calculan usando, por ejemplo, el software GraFit 5.0. Para fines de estandarización del ensayo, se incluye un control interno en cada placa de ensayo experimental. Los resultados se muestran en la Tabla 2, columna F.

25 Ejemplo de ensayo 3

Inhibición de la motilidad dependiente de c-MET

- La activación del receptor c-Met por su HGF de ligando induce rutas de transducción de señal implicadas en la regulación de la migración celular. Se ha demostrado que las células de carcinoma de próstata DU145 expresan niveles altos del receptor c-Met y responden a HGF en ensayos a base de células por dispersión celular (Miura H, Nishimura K, Tsujimura A, Matsumiya K, Matsumoto K, Nakamura T, et al. Effects of hepatocyte growth factor on E-cadherin-mediated cell-cell adhesion in DU145 prostate cancer cells. *Urology* 2001; 58(6): 1064-9). Las células A549 son células de carcinoma de pulmón que se ha demostrado que expresan altos niveles de c-Met, y exhiben motilidad tras la estimulación con HGF en el contexto de ensayos basados en células cicatrizantes de herida (Nakamura T, Matsumoto K, Kiritoshi A, Tano Y, Nakamura T. Induction of hepatocyte growth factor in fibroblasts by tumor-derived factors affects invasive growth of tumor cells: in vitro analysis of tumor-stromal interactions. *Cancer Res.* 1997; 57(15): 3305 - 13).
- 40 **Ensayos de dispersión en DU145.** El ensayo de dispersión se realiza como se ha descrito previamente (Miura H, Nishimura K, Tsujimura A, Matsumiya K, Matsumoto K, Nakamura T, et al. Effects of hepatocyte growth factor on E-cadherin-mediated cell-cell adhesion in DU145 prostate cancer cells. *Urology* 2001; 58(6):1064-9) para células de carcinoma de próstata DU145 con las modificaciones indicadas. En resumen, las células DU145 (ATCC) se siembran en placas de 24 pocillos a una densidad de 7×10^3 células/pocillo en medio MEM complementado con FBS al 10 % y se cultivó durante 48 h, para permitir la formación de pequeñas colonias compactas de células. Los inhibidores se añaden posteriormente a un intervalo de dosis (0,00032-10 µM) durante 3 horas. Las células después se estimulan para migrar por la adición de HGF (en la forma de medio acondicionado de células 293T que sobreexpresan el gen HGF humano) y el cultivo se continúa durante 24 horas más. Los valores de CI_{50} se definen como la última dosis que crea un efecto inhibitorio en dispersión. Con el propósito de estandarización, se lleva a cabo un control en cada placa de ensayo para los ensayos de dispersión DU145. Los resultados se muestran en la Tabla 12, columna E.

- Ensayo de cicatrización de heridas en células A549.** Las células A549 (ATCC) se siembran en medio de bajo contenido en glucosa DMEM complementado con FBS al 10 % en placas de 24 pocillos a una densidad de $7,5 \times 10^4$ células/pocillo y se cultivaron hasta confluencia (48 h). Se añadieron inhibidores al medio a un intervalo de dosis (0,00032-10 µM) durante 3 h, momento en el que se introdujo un hueco raspando células con una punta de pipeta P1000. Las células se estimulan entonces a migrar mediante la adición de HGF (en forma de medio acondicionado a partir de células 293T que sobreexpresan el gen HGF humano) y el cultivo se continúa durante 24 h. Los valores de CI_{50} se definen como la última dosis que inhibió el cierre de la brecha en más del 25 %. Con el propósito de

estandarización, se lleva a cabo un control en cada placa de ensayo. Los resultados se muestran en la Tabla 12, columna D.

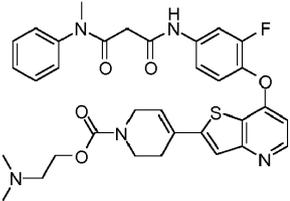
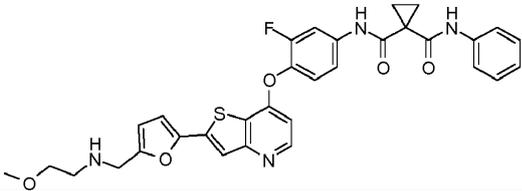
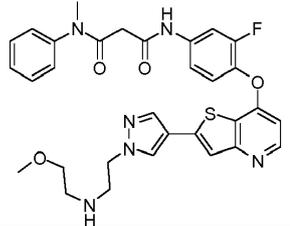
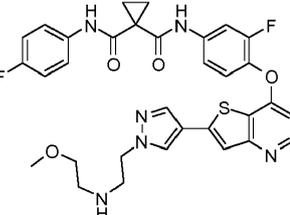
RESULTADOS DE LOS ENSAYOS BIOLÓGICOS

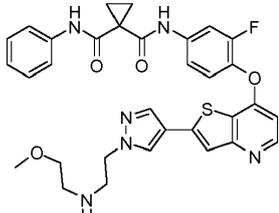
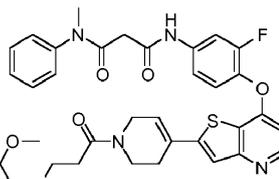
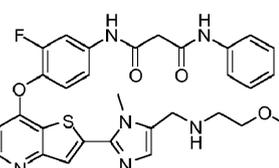
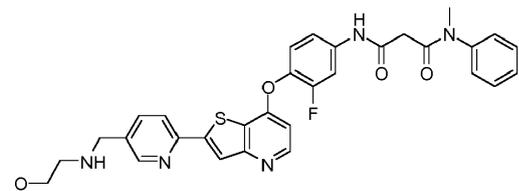
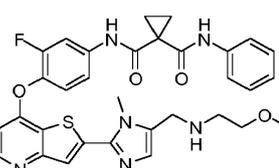
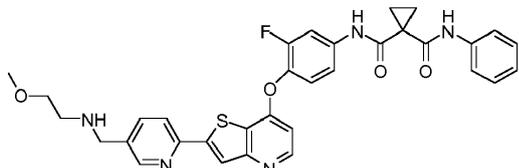
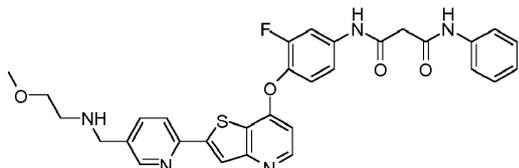
5

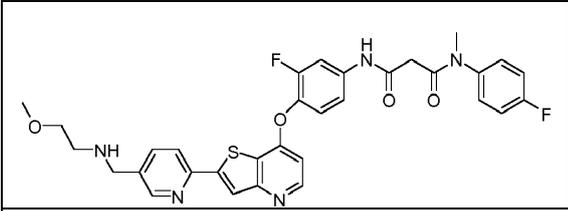
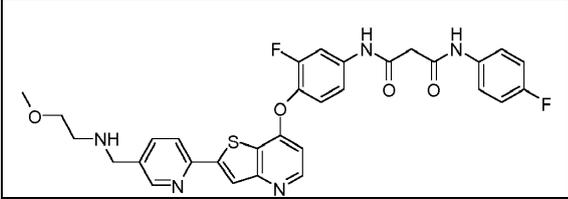
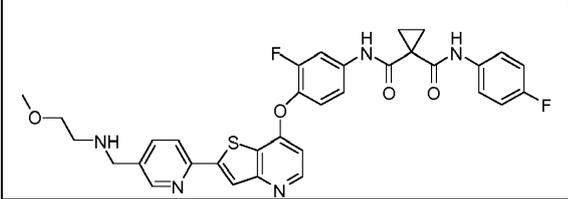
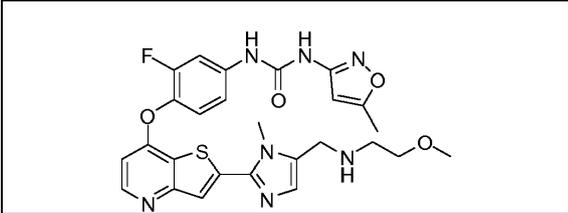
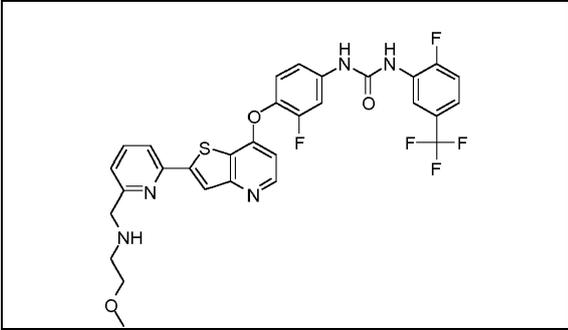
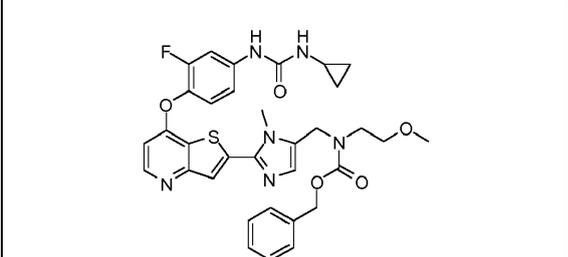
Las actividades de algunos de los compuestos de acuerdo con la invención medidos por los ensayos anteriores se muestran en la Tabla 12. En la tabla, "a" indica actividad inhibitora a una concentración de menos de 250 nanomolar; "b" indica actividad inhibitora a una concentración ≥ 250 pero < 500 nanomolar, "c" indica una actividad inhibitora a ≥ 500 pero < 1000 nanomolar; y "d" indica actividad inhibitora ≥ 1000 nanomolar.

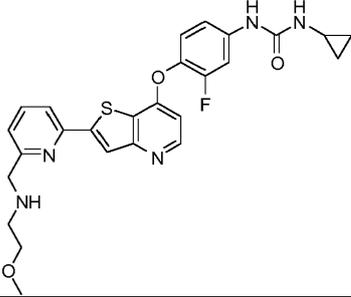
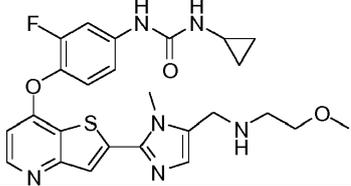
10

TABLA 12

A Estructura	B CI50 de CMET (μM)	C CI50 de VEGFR (μM)	D CI50 CICATRIZACIÓN_HERIDA A549 (μM)	E CI50 DEL INHIB. DISP. DU145 (μM)	F ELISA CMET EN CI50 DE MKN45 (μM)
	a	a	d	b	a
	a	a	b	b	a
	a	a	a	b	a
	a	a	a	a	a

	a	a	a	a	a
	a	a	b	a	a
	a	a	b	b	a
	a	a	b	b	a
	a	a	a	a	a
	a	a	a	a	a
	a	a	a	a	a

	a	a	b	b	a
	a	a	a	b	a
	a	a	a	a	A
		a			
	a	a			
	d	B			

	b	b		
	b	a		

Ejemplo de ensayo 4

Modelo de enfermedad de tumor sólido *in vivo*

5

Este ensayo mide la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento del tumor sólido.

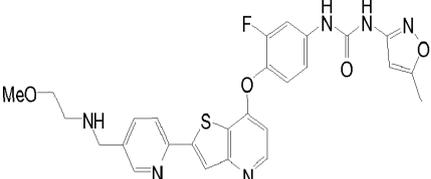
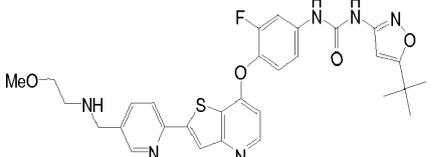
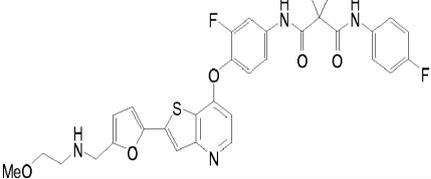
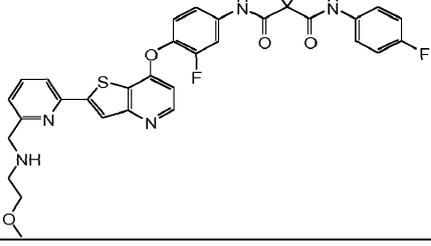
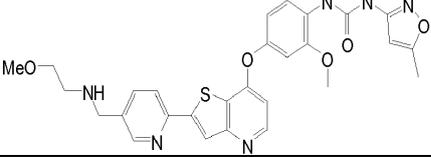
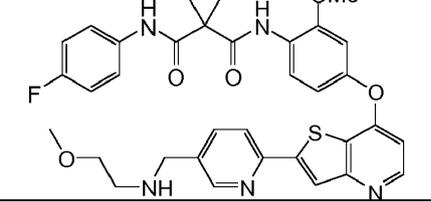
Los xenoinjertos tumorales se establecen en el flanco de ratones CD1 atímicos hembra (Charles River Inc.), mediante inyección subcutánea de 1 x 10⁶ U87, A431 o SKLMS células/ratón. Una vez establecidos, los tumores se pasan después en serie por vía s.c. en huéspedes ratones sin pelo. Los fragmentos tumorales de estos animales huésped se usan en experimentos de evaluación de compuestos posteriores. Para experimentos de evaluación de compuestos, se implantan ratones sin pelo hembra que pesan aproximadamente 20 g por vía s.c. por implantación quirúrgica con fragmentos tumorales de ~30 mg de tumores donantes. Cuando los tumores tienen un tamaño de aproximadamente 100 mm³ (~7-10 días después de la implantación), los animales se aleatorizan y se separan en 15 grupos de tratamiento y control. Cada grupo contiene 6-8 ratones portadores de tumor, cada uno de los cuales está etiquetado en la oreja y se sigue individualmente a lo largo del experimento.

Los ratones se pesan y las mediciones del tumor se toman por medio de calibradores tres veces por semana, comenzando el día 1. Estas mediciones del tumor se convierten en volumen tumoral por la fórmula ya conocida 20 $(L+W/4)^3 4/3\pi$. El experimento se termina cuando los tumores de control alcanzan un tamaño de aproximadamente 1500 mm³. En este modelo, el cambio en el volumen tumoral medio para un grupo tratado con el compuesto/el cambio en el volumen tumoral medio del grupo control (no tratado o tratado con vehículo) x 100 ($\Delta T/\Delta C$) se resta de 100 para dar el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (% de TGI) para cada compuesto de ensayo. Además de los volúmenes tumorales, el peso corporal de los animales se controla dos veces por semana hasta 3 25 semanas. Los resultados se muestran en la Tabla 13. En la tabla, "A" indica una inhibición del crecimiento tumoral de menos del 25 %; "B" indica una inhibición del crecimiento tumoral ≥ 25 % pero < 50 %; "C" indica una inhibición del crecimiento tumoral ≥ 50 % pero < 75 %; y "D" indica una inhibición del crecimiento tumoral ≥ 75 %.

30 Tabla 13. Eficacia *in vivo* de compuestos seleccionados dosificados por vía oral a diario usando PEG 400/HCl 0,1 N en solución salina (40/60) como vehículo

Estructura	Dosificación (mg/kg)	Tipo de tumor	Duración del experimento (días)	Inhibidor del crecimiento tumoral (%)
------------	----------------------	---------------	---------------------------------	---------------------------------------

	20	SKLMS40	13	C
	40	MKN45	14	A
	40	MKN45	14	B
	20		13	B
	20	MKN45	13	C
		A549	12	C
		U87MG	12	B
	20	SKLMS40	13	A
		MKN45	13	D
		A549	12	C
		U87MG	12	D
	20	SKLMS40	13	C
		MKN45	13	B
	20	A549	12	A
		U87MG	12	D
	20	SKLMS40	13	D
		U87MG	12	D

		MDAMB231	13	D
		U87MG	13	D
		SKLMS	15	D
	20	Panc-1	13	D
	20	HCT116	13	C
	20	Panc-1	13	D
	20	U87MG	13	D
	20	SKLMS40	15	D
	20	SKLMS40	15	B

Ejemplo de ensayo 5

Modelo de neovascularización coloidal (CNV) *in vivo*

5

Este ensayo mide la capacidad de los compuestos para inhibir la progresión de la CNV. La CNV es la principal causa de pérdida grave de la visión en pacientes que padecen degeneración macular relacionada con la edad (DMAE).

En estos estudios se utilizaron ratas Brown-Norway macho (Japan Clea Co., Ltd.).

Las ratas se anestesiaron mediante inyección intraperitoneal de pentobarbital y la pupila derecha se dilató con tropicamida al 0,5 % y clorhidrato de fenilefrina al 0,5 %. El ojo derecho recibió 6 quemaduras láser entre los vasos de la retina usando un sistema de suministro de lámpara de hendidura de fotocoagulador de láser verde (Nidex Inc., Japón) y un portaobjetos microscopio con Healon™ (AMO Inc) usado como lente de contacto. La potencia del láser fue de 100 o 200 mW durante 0,1 segundos y el diámetro del punto fue de 100 µm. En el momento de la quemadura con láser, se observó la producción de burbujas, que es una indicación de ruptura de la membrana de Bruch que es importante para la generación de CNV.

10

Las ratas se dividieron en grupos basándose en su peso corporal utilizando el software SAS (SAS Institute Japan, R8.1) después de la irradiación con láser (Día 0). Después de anestesiarse los animales y dilatar la pupila derecha (como se ha mencionado anteriormente), el ojo derecho del animal recibió el compuesto o vehículo mediante inyección intravítrea (5 o 10 µl/ojo) a dosis de 30 y/o 100 nmol/ojo el Día 1 y/o Día 3 y/o Día 7. Los compuestos se disolvieron o suspendieron en CBS, PBS u otros vehículos adecuados antes de la inyección.

15

El día 10, los animales se anestesiaron con éter, y se inyectó isotiocianato de fluoresceína (FITC)-dextrano de alto peso molecular (SIGMA, 2×10^6 MW) a través de una vena de cola (20 mg/rata). Aproximadamente 30 minutos después de la inyección de FITC-dextrano, los animales fueron sacrificados por éter o dióxido de carbono, y los ojos se extrajeron y se fijaron con solución tampón neutro de formalina al 10 %. Después de 1 hora de fijación, se obtuvieron monturas planas de RPE-coroideas-esclera mediante la eliminación de la córnea, la lente y la retina de los globos oculares. Las monturas planas se montaron en glicerol al 50 % en un portaobjetos de microscopio, y la porción quemada por láser se fotografió usando un microscopio de fluorescencia (Nikon Corporation, filtro de excitación: 465-495 nm, filtro de absorción: 515-555 nm). El área de CNV se obtuvo mediante la medición del área de hiperfluorescencia observada en la fotografía usando imagen de Scion.

20

Se usó el área media de CNV de 6 quemaduras como un valor individual del área de CNV, y se comparó el área media de CNV del grupo tratado con el compuesto con la del grupo tratado con vehículo. Los resultados con algunos compuestos de la presente invención se muestran en la Tabla 14 y se indican como % de inhibición de la progresión de la CNV ("A" indica una inhibición mayor o igual del 30 %, y "B" indica una inhibición ≥ 10 % a < 30 %).

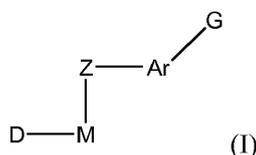
25

Tabla 14

Comp. n.º (Ej. n.º)	% de inhibición de la progresión de CNV
49(2)	A
223(16)	B
50(3)	B
253(23)	A
252(22)	B
268(32)	B
269(33)	A
270(34)	A
274(38)	A
277(41)	A
280(44)	A
284(48)	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros y enantiómeros del mismo, en la que

D se selecciona entre el grupo que consiste en:

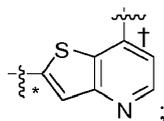
10 (1) un sistema anular heteroaromático de 6 miembros, furanilo, tetrahidropiridilo, tienilo, o pirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 o 2 grupos R³⁸ independientemente seleccionados, en los que

15 cada R³⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -C(O)NR³⁶R³⁹, -C(O)O-(CH₂)_nNR³⁶R³⁹, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iS(O)_k(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iR³⁶, -C(O)(CH₂)_iNR³⁹(CH₂)_nR³⁶, -(CH₂)_nP(=O)(alquilo C₁-C₆)₂, -(CH₂)_jNR³⁹CH₂(CH₂)_nP(=O)(alquilo C₁-C₆)₂, NR¹³C(X¹)NR¹³-arilP(=O)(alquilo C₁-C₆)₂, NR¹³C(X¹)NR¹³-heteroarilP(=O)(alquilo C₁-C₆)₂, -(CH₂)_iNR³⁹(CH₂)_j[O(CH₂)_i]_x(CH₂)_jR⁹⁹, -(CH₂)_iNR³⁹(CH₂)_jSO₍₀₋₂₎(CH₂)_i[O(CH₂)_i]_j(CH₂)_jR⁹⁹, y -(CH₂)_iNR³⁹(CH₂)_jR¹⁰⁰, en los que cada j es un número entero que varía independientemente de 0 a 4, n es un número entero que varía de 0 a 6, x es un número entero que varía de 1-6, cada uno de i es un número entero que varía independientemente de 1 a 3, y los restos -(CH₂)- y -(CH₂)_n- de los grupos R³⁸ anteriores incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono donde n es un número entero entre 2 y 6;

20 R³⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 5-10 miembros) y -(CH₂)_nA⁴R³⁷, en los que cada n es un número que varía independientemente de 0 a 6, A⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, SO, y SO₂; y

30 (2) imidazolilo sustituido con alquilo C₁-C₆ y -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nR³⁶, en la que j es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 0 a 6, y R³⁶ es -(CH₂)_{n3}OR³⁷ en la que n3 es un número entero que varía de 0 a 6, en la que R³⁷ es alquilo C₁-C₆, y R³⁹ es H;

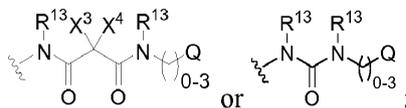
M es



35 Z es -O-;

Ar es un sistema anular aromático de 6 miembros que está sustituido con 0 a 4 grupos R²; y

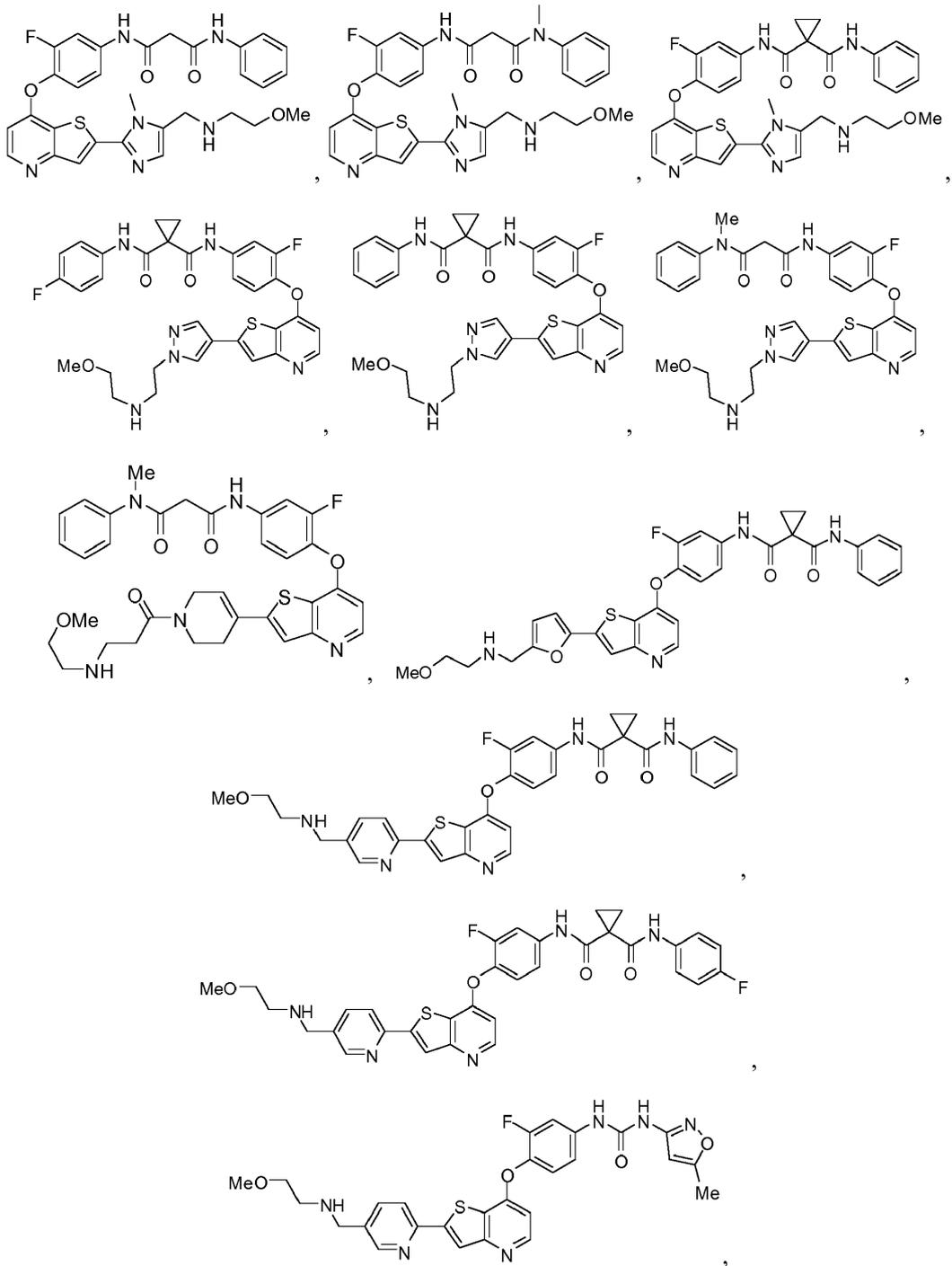
G es

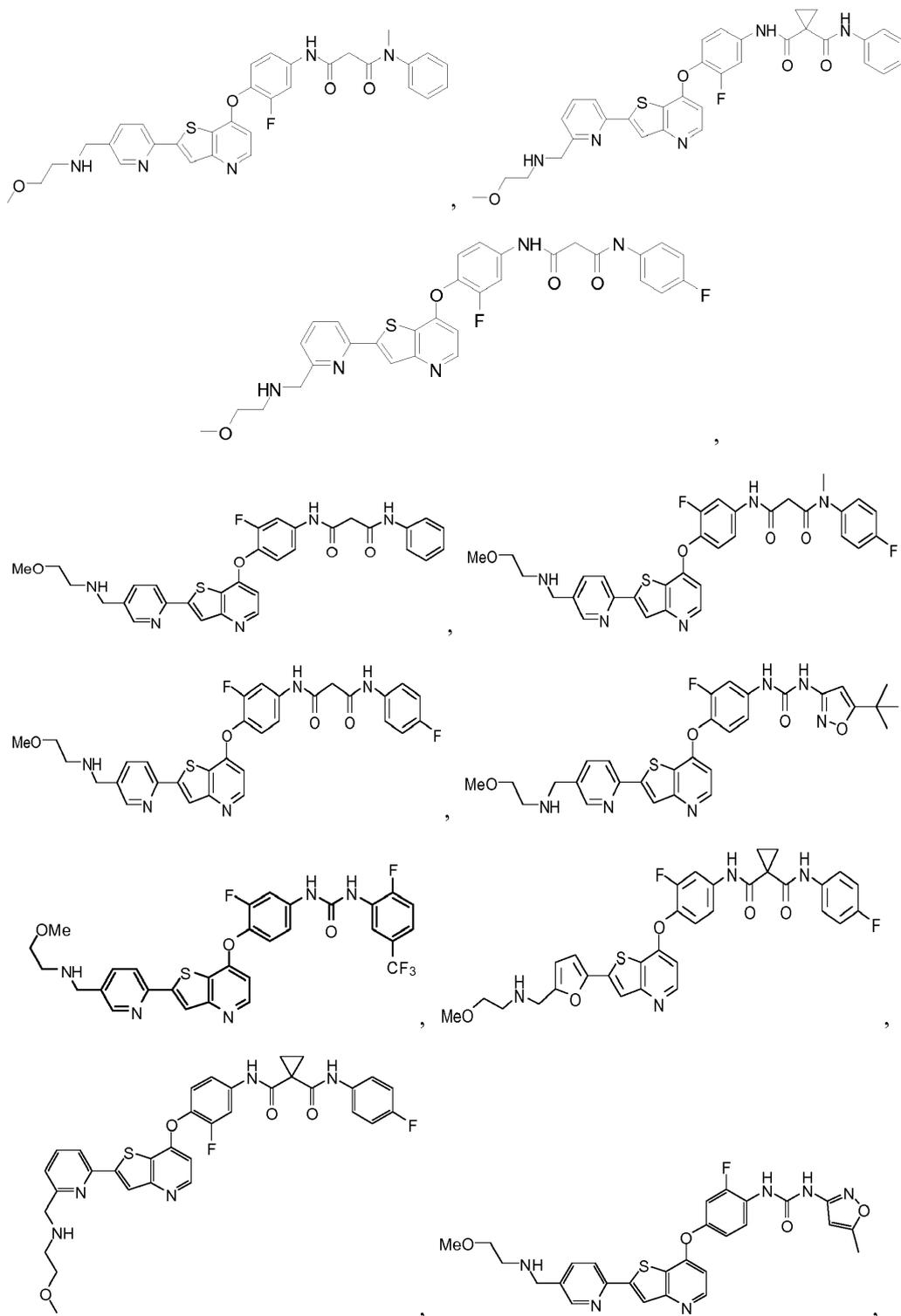


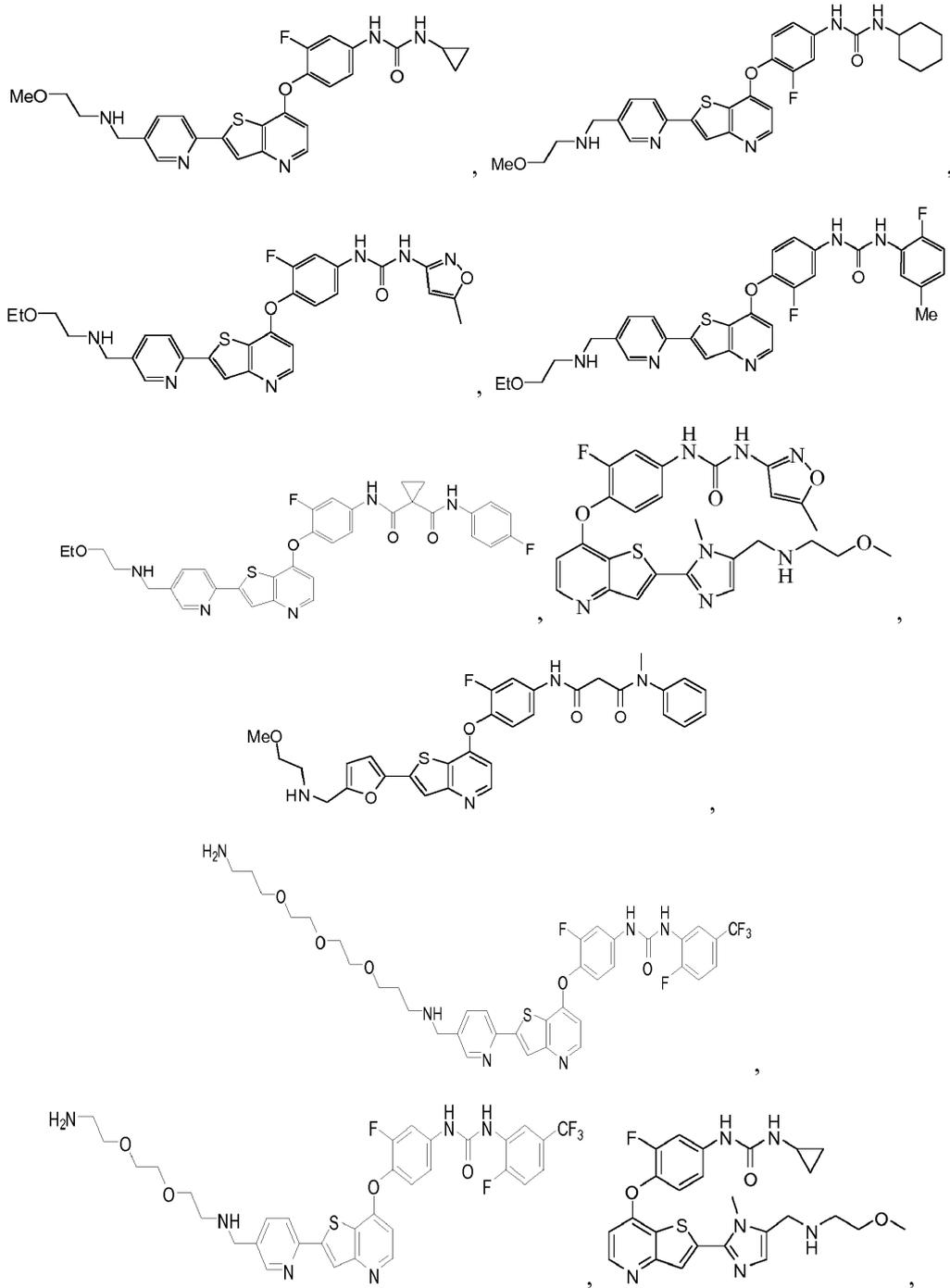
40 R³⁷ se selecciona independientemente entre H, -O-alquilo C₁-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₁₀, -O-(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), -O-(CH₂)_n(heterociclilo de 5-10 miembros), alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -O-(CH₂)_nA⁴-alquilo C₁-C₆, -O-(CH₂)_nA⁴-alqueno C₂-C₆, -O-(CH₂)_nA⁴-alqueno C₂-C₆ y -O-(CH₂)_nA⁴-cicloalquilo C₃-C₁₀;

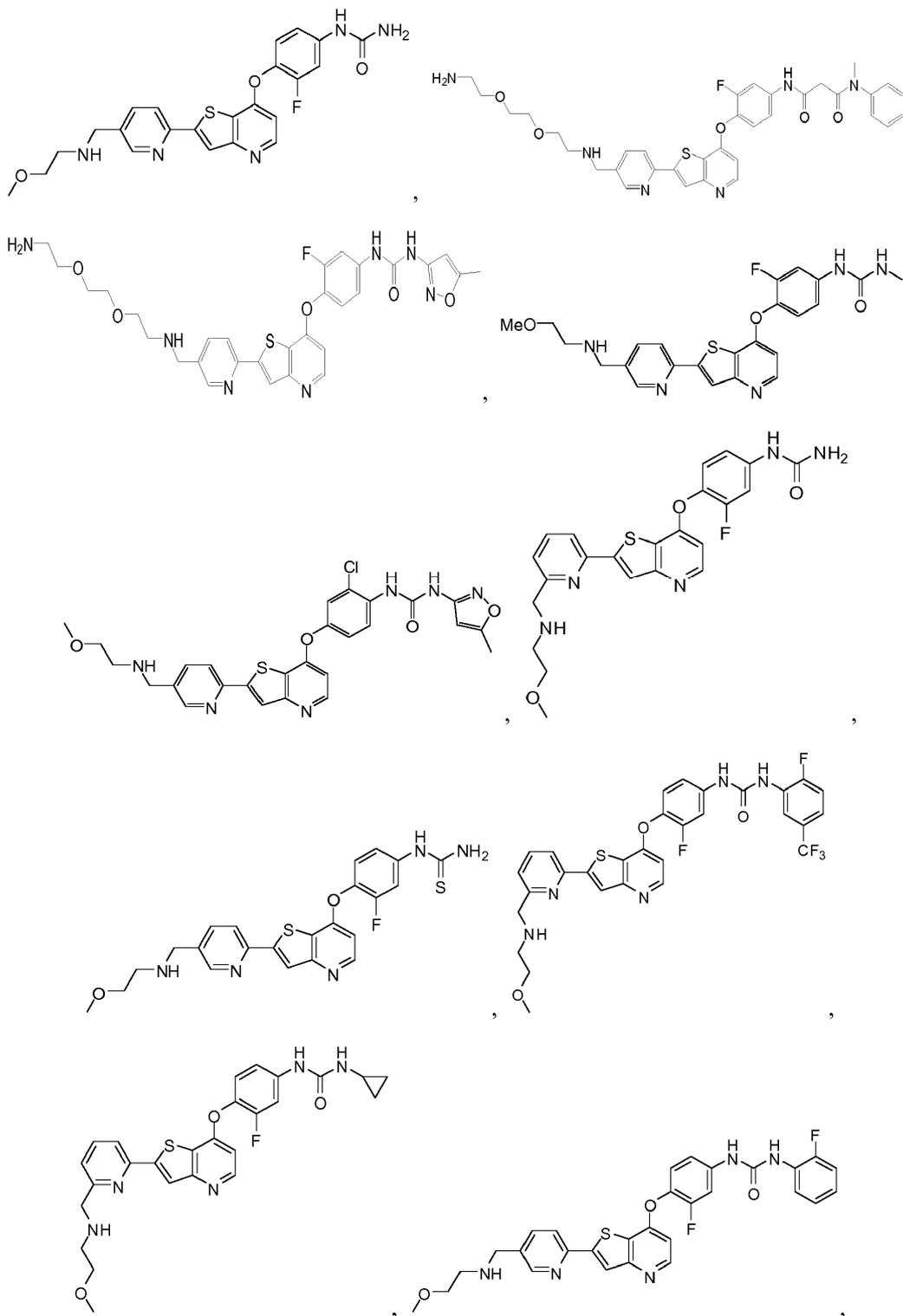
45 R³⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -C(O)-O-alquil C₁-C₆-arilo y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios, con la condición de que cuando R³⁶ y R³⁹ estén unidos ambos al mismo nitrógeno, entonces R³⁶ y R³⁹ no esté ninguno unido al nitrógeno directamente a través de un oxígeno; R⁹⁹ en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno,

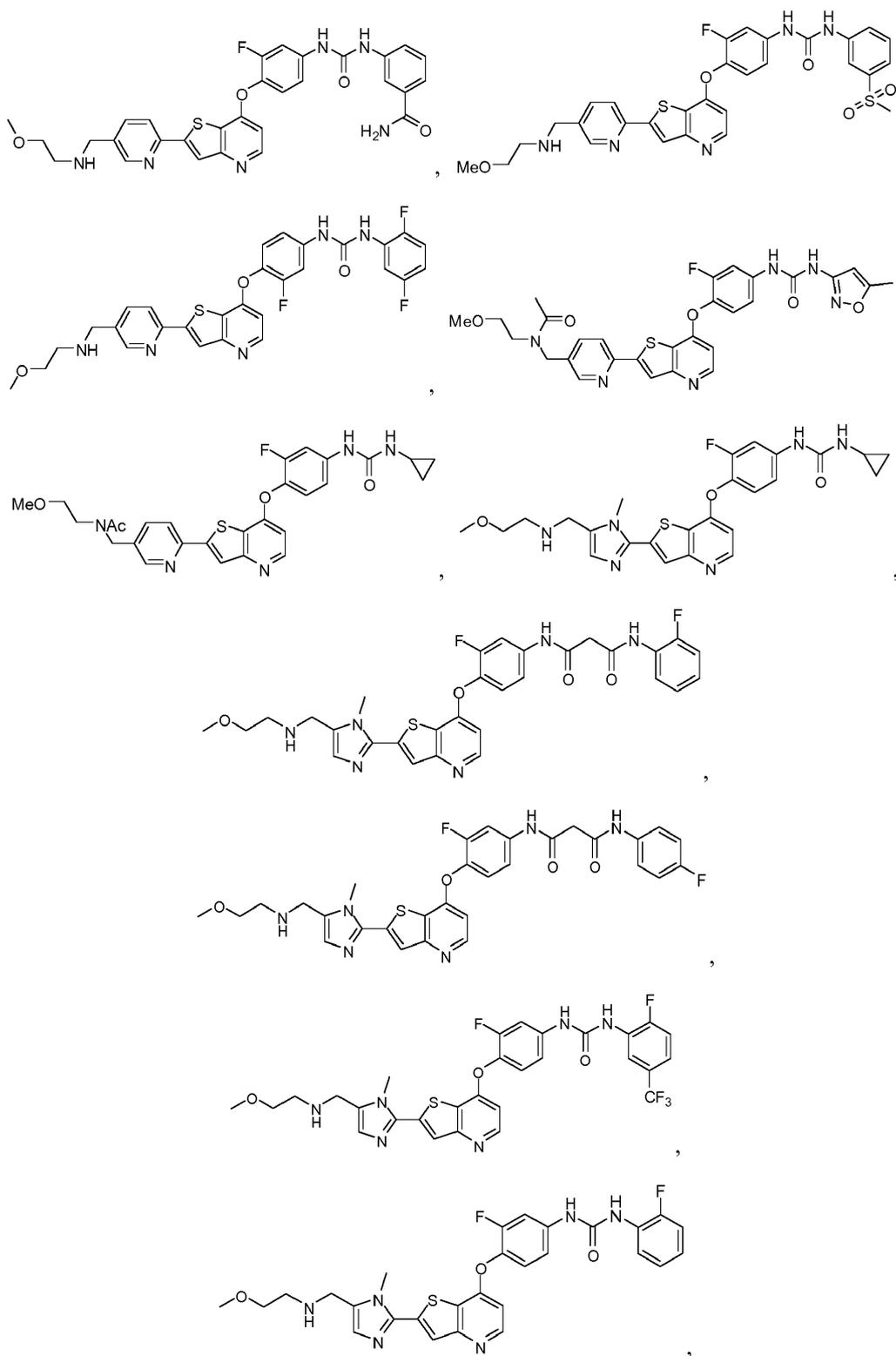
- trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, P(=O)(OH)₂, -P(=O)(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₃H, -C(O)R³, alcoxí C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, -O(CH₂)₀₋₆arilo, -O(CH₂)₀₋₆heteroarilo, -(CH₂)₀₋₅(arilo), -(CH₂)₀₋₅(heteroarilo), alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T²;
- 5 R¹⁰⁰ es un macrociclo heteroalíclico de 12 a 24 miembros que contiene de 4 a 8 átomos de oxígeno;
- R² en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, alcoxí C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, -O(CH₂)₀₋₆arilo, -O(CH₂)₀₋₆heteroarilo, -(CH₂)₀₋₅(arilo), -(CH₂)₀₋₅(heteroarilo), alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T²;
- 10 T² se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et y -NEt₂;
- cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H y R⁴;
- 15 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en un alquilo (C₁-C₆), un arilo, un arilalquilo inferior, un heterociclilo y un heterocicilalquilo inferior, o
- R³ y R⁴, tomados junto con un nitrógeno común al que están unidos, forman un heterociclilo de cinco a siete miembros, conteniendo el heterociclilo de cinco a siete miembros opcionalmente al menos un heteroátomo anular adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, O, S y P;
- 20 cada R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, -C(O)SR³, alcoxí C₁-C₄, C₁-C₄ alquiltio, -O(CH₂)₀₋₆arilo, -O(CH₂)₀₋₆heteroarilo, -(CH₂)₀₋₅(arilo), -(CH₂)₀₋₅(heteroarilo), -(CH₂)₀₋₅(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², alquilcarbonilo C₁₋₄, y un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a siete miembros; o
- 25 dos R¹³, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un heteroalíclico opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro de R⁶⁰, en el que el heteroalíclico puede tener hasta cuatro heteroátomos anulares, y el heteroalíclico puede tener un arilo o heteroarilo condensado al mismo, en cuyo caso el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro adicionales de R⁶⁰;
- 30 R⁶⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, alquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilalquilo y arilalquilo; o
- 35 dos R⁶⁰, cuando están unidos a un carbono no aromático, puede ser oxo;
- Q es alquilo C₁-C₆ o un sistema anular de tres a diez miembros, opcionalmente sustituido con entre cero y cuatro de R²⁰;
- cada R²⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -O-trihalometilo, oxo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -OCF₃, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)C(O)OR³, -C(O)R³, -C(O)SR³, alcoxí C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, -O(CH₂)₀₋₆arilo, -O(CH₂)₀₋₆heteroarilo, -(CH₂)₀₋₅(arilo), -(CH₂)₀₋₅(heteroarilo), alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², alquilcarbonilo C₁₋₄, alcoxí C₁₋₄, un amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alcoxí C₁₋₄ y un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a siete miembros;
- 40 X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, CH₂, N-CN, N-O-alquilo, NH y N(alquilo C₁-C₆); y
- 45 cada uno de X³ y X⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, o X³ y X⁴ junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₄.
- 50 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que D es piridinilo sustituido con 1 o 2 grupos R³⁸ seleccionados independientemente.
3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una de las siguientes estructuras:

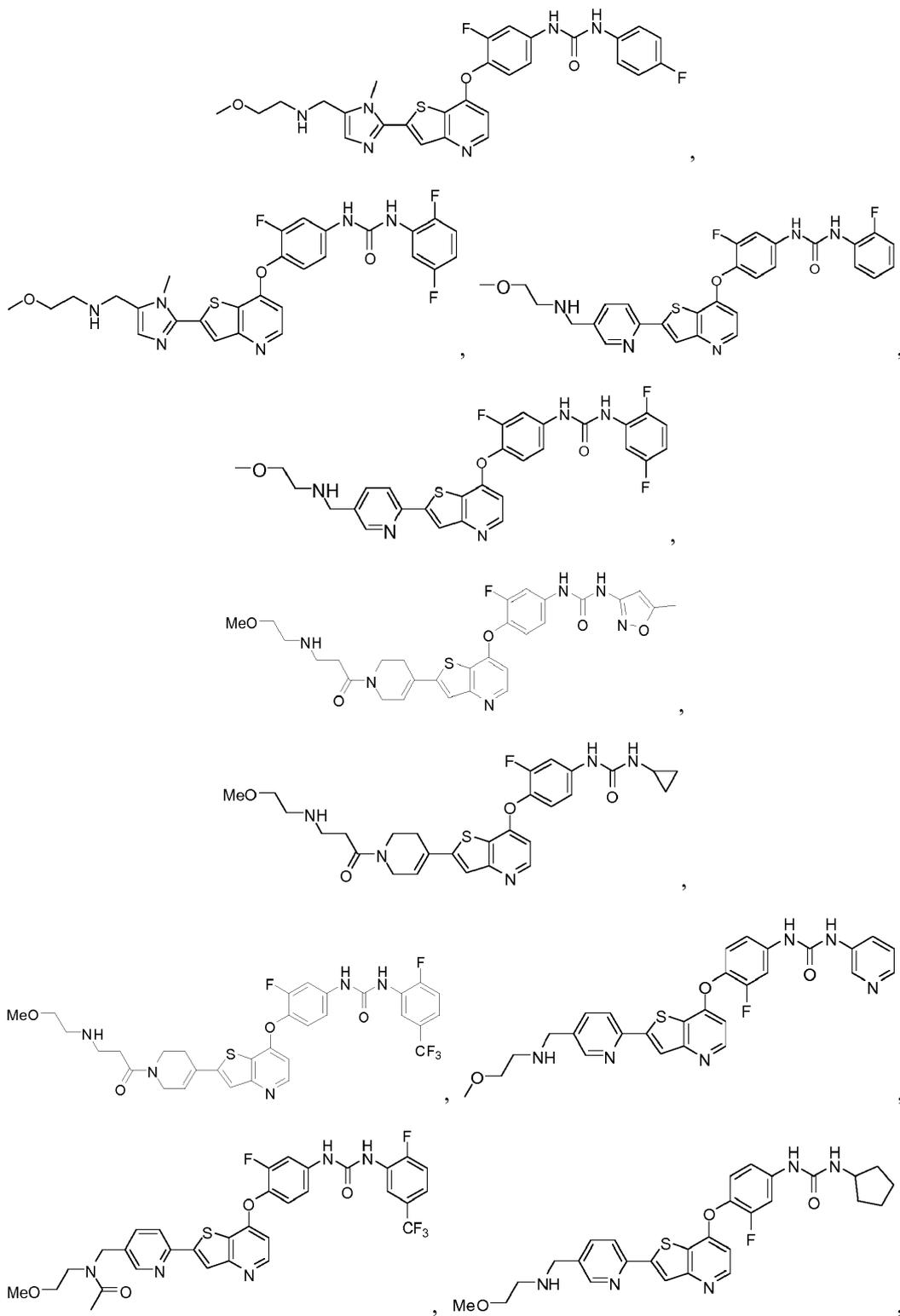


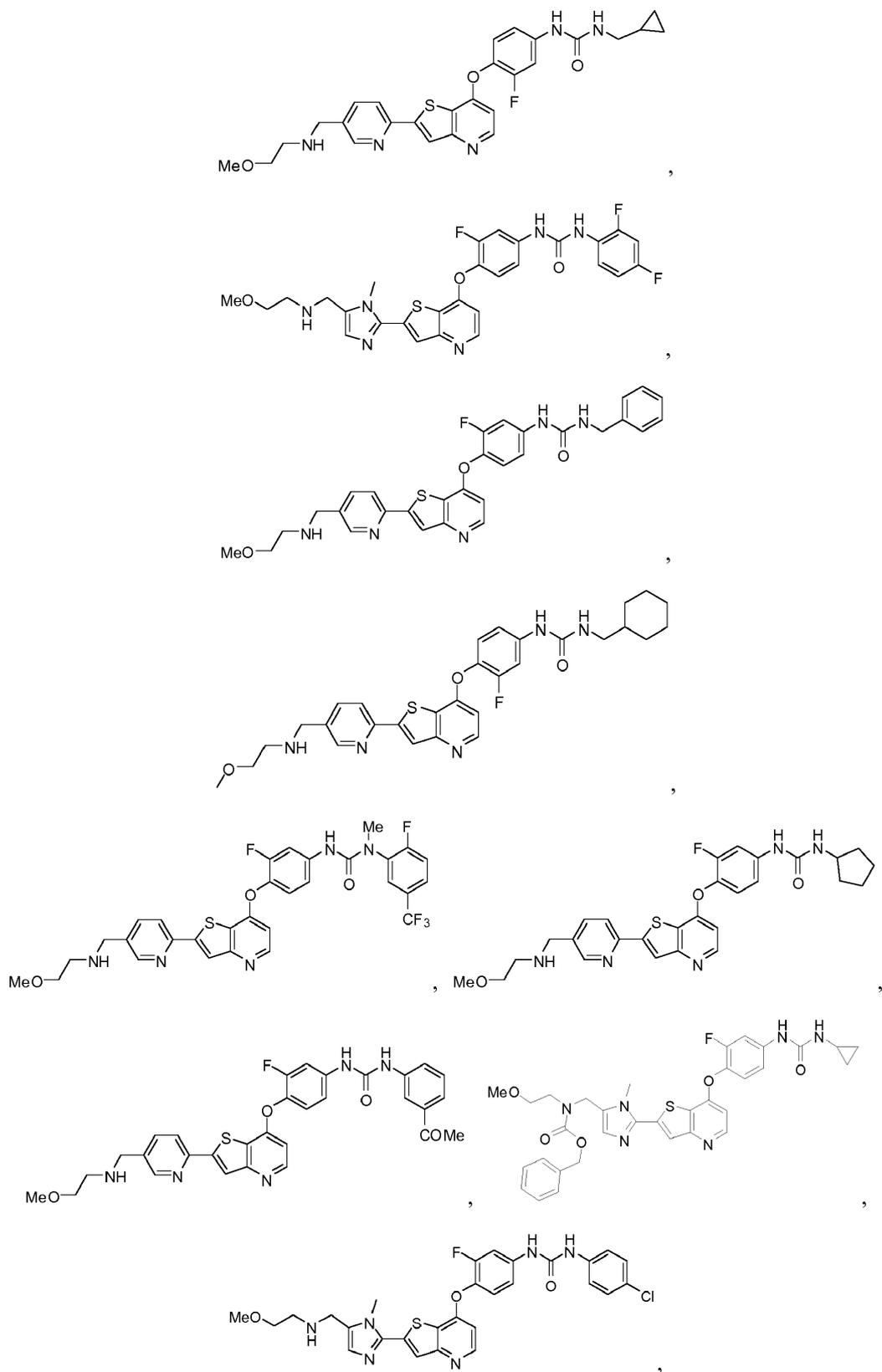




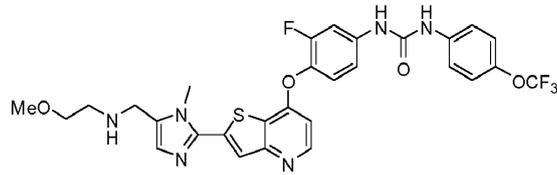




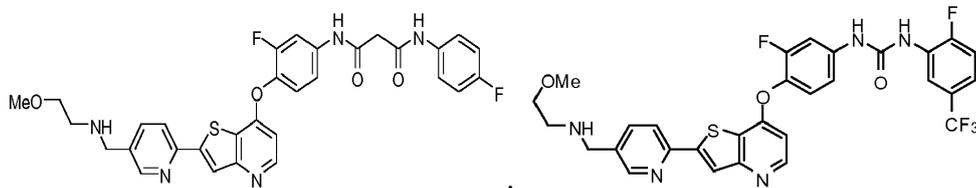
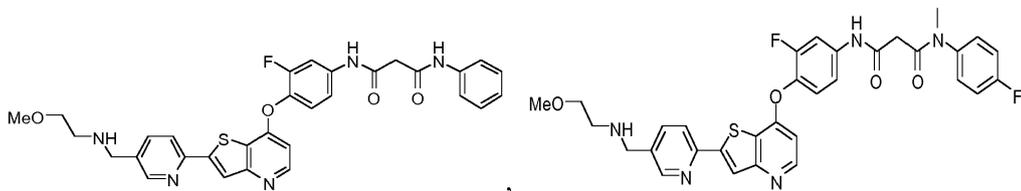
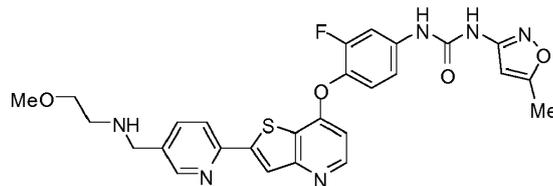
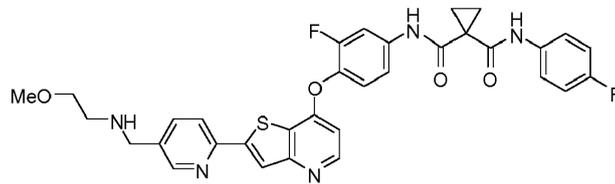
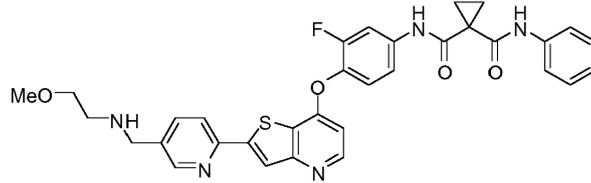


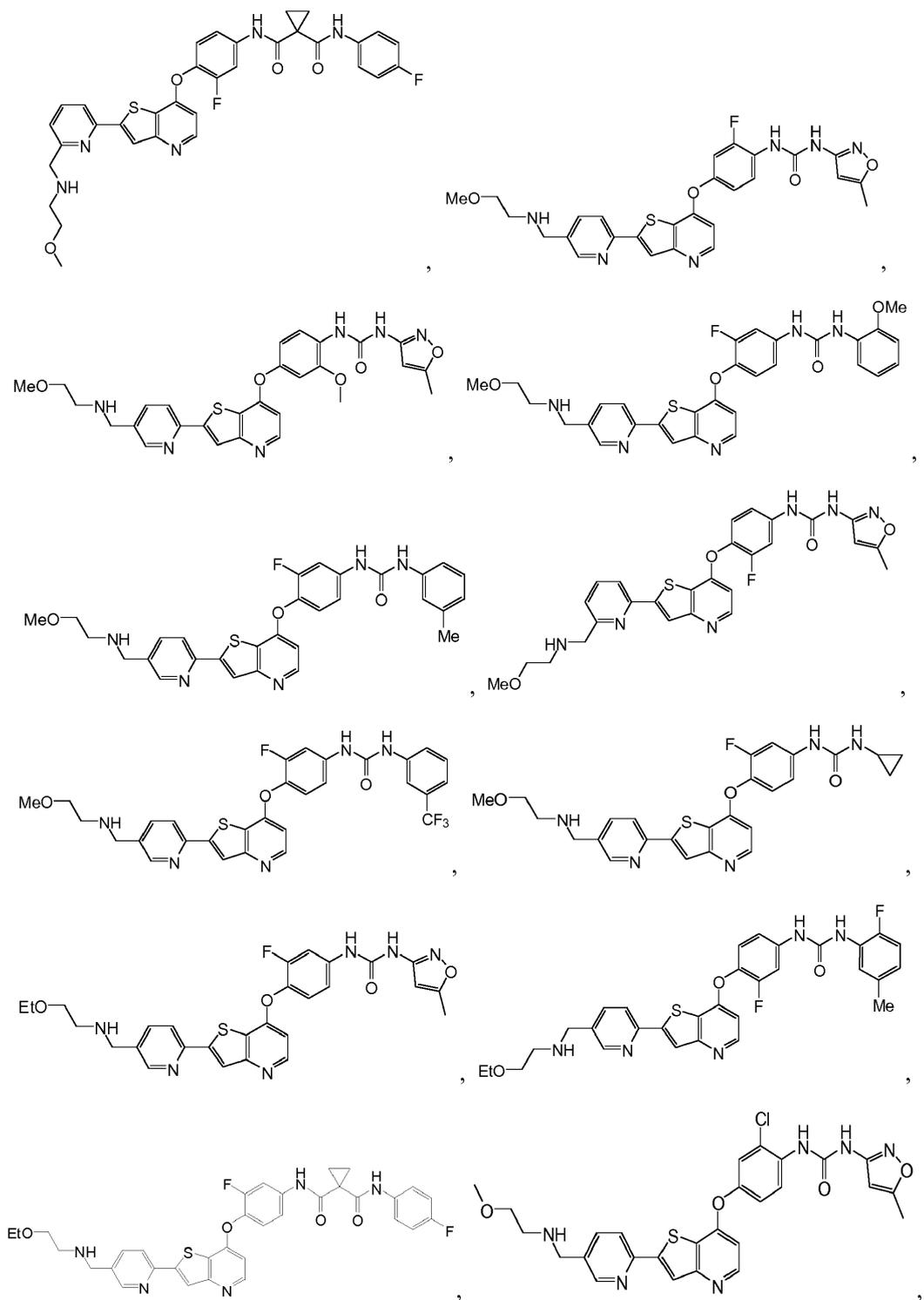


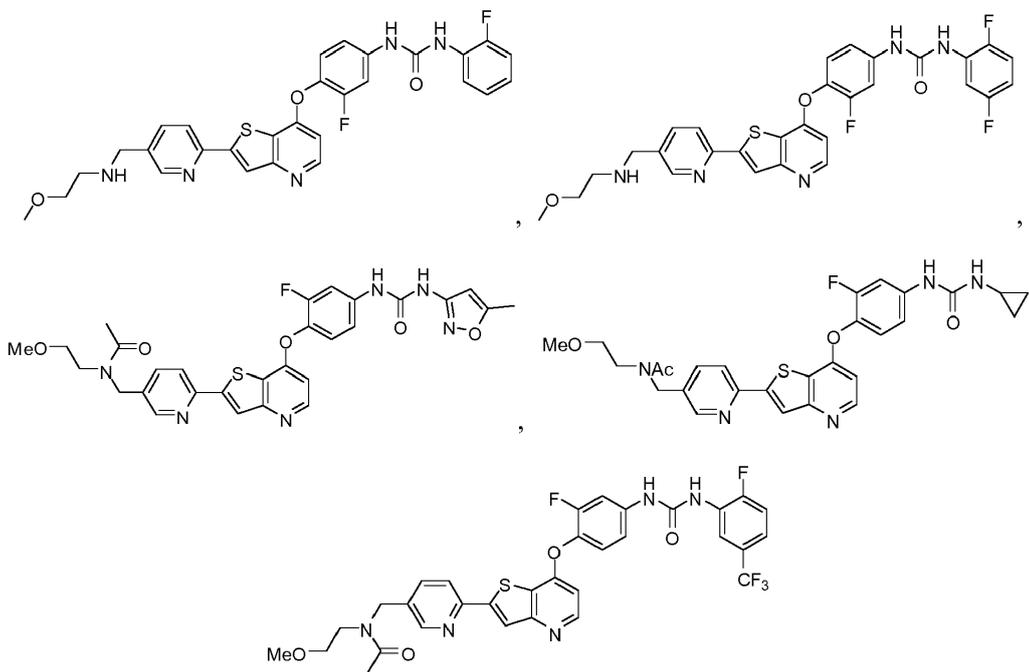
y



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene una de las siguientes estructuras:

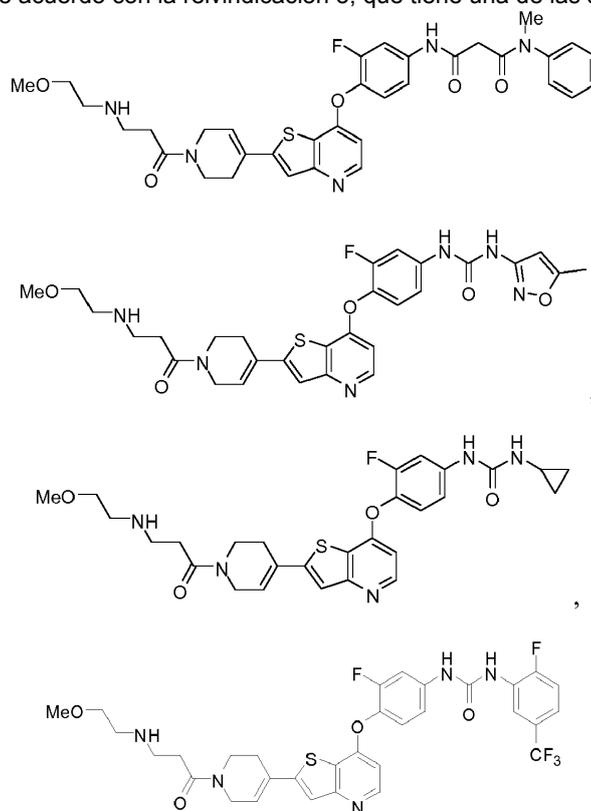






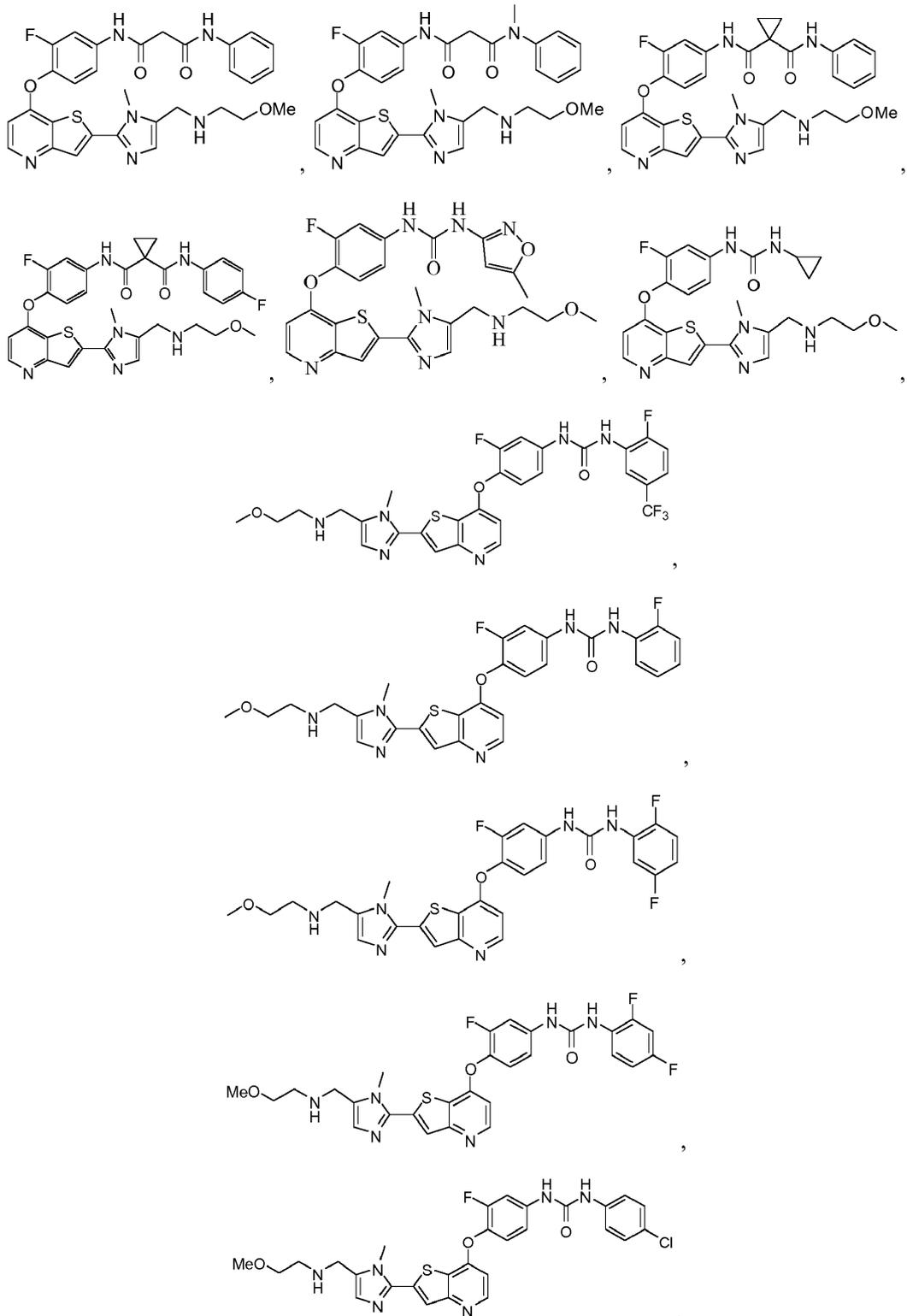
y

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene una de las siguientes estructuras:



y

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene una de las siguientes estructuras:



7. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un método para tratar una enfermedad oftálmica en un paciente.