

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 511**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2013 PCT/CN2013/078592**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14000713**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2013 E 13809182 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2867223**

54 Título: **Nuevos derivados de piridina condensados útiles como inhibidores de c-Met tirosina cinasa**

30 Prioridad:

29.06.2012 WO PCT/CN2012/077924

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

05.02.2019

73 Titular/es:

**BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
589 Hongfeng Rd. Yuhang
Hangzhou, Zhejiang 311100, CN**

72 Inventor/es:

**HU, SHAOJING;
WANG, FEI;
XU, ZHIGUO;
WANG, YANPING y
WANG, YINXIANG**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 698 511 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de piridina condensados útiles como inhibidores de c-Met tirosina cinasa

Campo técnico

5 Esta invención se refiere a determinados nuevos derivados de piridina fusionados como inhibidores de c-Met, a su síntesis y a su uso para tratar un trastorno mediado por c-Met.

Técnica anterior

El estudio de las vías de transducción de señales en estados normales y patológicos es de considerable interés debido al posible beneficio terapéutico que surge de los nuevos agentes moleculares que se dirigen a algunas de estas vías relacionadas con la enfermedad.

10 Las tirosina cinasas receptoras (RTK) son enzimas clave en las vías de transducción de señales que catalizan la autofosforilación de restos de tirosina en el dominio citosólico, C-terminal de la proteína. Esto genera sitios de acoplamiento para la captación de proteínas aguas abajo y la posterior propagación de señales involucradas en una serie de episodios celulares incluidos el crecimiento, la proliferación y la supervivencia. La señalización de la cinasa desregulada más generalmente está implicada en una serie diversa de estados patológicos incluidos trastornos
15 inmunológicos e inflamatorios, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. Las tirosina cinasas receptoras conocidas abarcan 20 familias y muchos son oncogenes (Blume-Jensen *et al.* 2001. *Nature* 411 355-365). c-Met es el miembro prototípico de una subfamilia de RTK que incluye las proteínas Ron relacionadas (receptor de proteínas estimuladoras de macrófagos) y su ortólogo de pollo, Sea. El ligando endógeno es el factor de crecimiento de hepatocitos del factor de crecimiento y motilidad (HGF, también conocido como factor de dispersión). c-Met y HGF se
20 expresan en una variedad de tipos de tejidos, aunque su expresión está normalmente restringida a células de origen epitelial y mesenquimatoso. En cambio, las células tumorales a menudo expresan c-Met activada constitutivamente.

En la actualidad existe un conjunto creciente de pruebas convincentes, tanto en estudios con animales como en pacientes con cáncer, en que la señalización de HGF-Met desempeña una función importante en el desarrollo y la evolución del cáncer y está relacionada en particular con fenotipos invasivos. c-Met y HGF se expresan mucho en
25 relación con el tejido circundante en numerosos cánceres y su expresión se correlaciona con un deficiente pronóstico del paciente (Jiang, W. *et al.* 1999 *Crit. Rev. Oncol.-hematol.*, 29, 209-248.) Las mutaciones puntuales de activación en el dominio de cinasa de c-Met están implicadas en la causa de formas esporádicas y hereditarias de carcinoma renal papilar (Danilkovitch-Miagkova, A. *et al.* 2002. 1 *J. Clin. Invest.* 109, 863-867). c-Met es un marcador tanto para el cáncer como para la neoplasia y cabe esperar que los agentes que inhiben la señalización de c-Met-HGF mejoren la evolución de la enfermedad en cánceres relevantes.

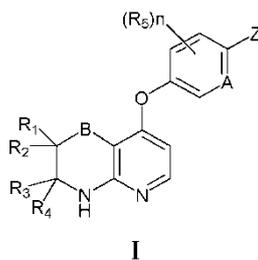
El documento WO 2006/116713 A1 describe derivados sustituidos en 5 de 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina útiles en el tratamiento del cáncer y la angiogenia.

El documento WO 2006/014325 A2 se refiere a quinazolinas y quinolinas que inhiben, regulan y/o modulan las vías de transducción de señales del receptor de cinasa relacionadas con los cambios en actividades celulares. En especial,
35 estos compuestos inhibirán a c-Met, KDR y flt-3.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de piridina fusionados útiles como inhibidores de c-Met y para el tratamiento de afecciones mediadas por c-Met. Los compuestos de la invención tienen la estructura general como fórmula I:

40 Un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



en donde,

B no está o es, O, S, OCH₂ o SCH₂;

45 R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o carbamóilo, o

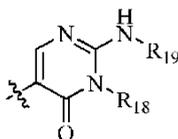
o R₁ y R₂ a la vez, o R₃ y R₄ a la vez, forman =O;

A es N o CH;

n es 0, 1, 2;

cada R₅ es independientemente halógeno, o alquilo C₁₋₆,

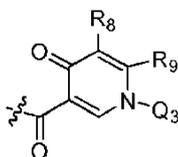
5 Z es NHR₆ o de fórmula II:



II

en donde R₁₈ y R₁₉ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido o arilo C₆₋₈ sustituido o no sustituido;

R₆ tiene la fórmula VI:



VI

10

en donde:

Q₃ es hidrógeno;

R₈ es hidrógeno, o fenil sustituido con halógeno; y

R₉ es hidrógeno.

15 La presente invención proporciona además algunas soluciones técnicas preferidas con respecto al compuesto de fórmula (I).

En algunas realizaciones de fórmula (I), R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido o carbamoilo; o

R₁ y R₂ a la vez, o R₃ y R₄ a la vez, forman =O.

20 En algunas realizaciones de fórmula (I), R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, F, o metilo; o R₁ y R₂ a la vez, o R₃ y R₄ a la vez, forman =O.

En algunas realizaciones de fórmula (I), R₁, R₂, R₃ y R₄ son todos hidrógeno.

En algunas realizaciones de fórmula (I), R₁ y R₂ a la vez, o R₃ y R₄ a la vez forman =O.

En algunas realizaciones de fórmula (I), n es 0 o 1.

25 En algunas realizaciones de fórmula (I), R₅ es halógeno o alquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones de fórmula (I), R₅ es F o metilo.

En algunas realizaciones de fórmula (I), B falta o es O.

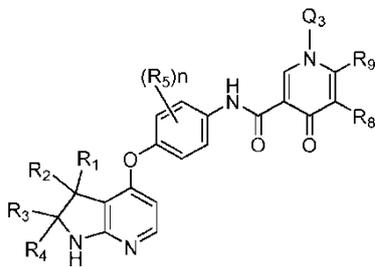
En algunas realizaciones de fórmula (I), A es CH.

30 En algunas realizaciones de fórmula (I), Z es de fórmula II en donde R₁₈ y R₁₉ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, en concreto metilo, etilo sustituido o no sustituido, propilo sustituido o no sustituido, arilo C₆₋₈ sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones de fórmula (I), Z es de fórmula II en donde R₁₈ y R₁₉ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o fenil sustituido con halógeno.

En algunas realizaciones de fórmula (I), Z es de fórmula II en donde R₁₈ es metilo; y R₁₉ es fenilo sustituido con F en la posición para.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es de fórmula VIII:



VIII

5 en donde,

R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno; o alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido; o R₁ y R₂ a la vez, o R₃ y R₄ a la vez, forman =O;

cada R₅ es independientemente halógeno, o alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido;

n es 0 o 1;

10 Q₃ es hidrógeno; y

R₈ es hidrógeno o fenilo sustituido con halógeno; y

R₉ es hidrógeno.

La presente invención proporciona además algunas soluciones técnicas preferidas de fórmula VIII:

15 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula VIII, R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno; o R₁ y R₂ a la vez, o R₃ y R₄ a la vez, forman =O.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula VIII, R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula VIII, R₁ y R₂ son cada uno F; y R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula VIII, R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno; y R₃ y R₄ son cada uno F.

20 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula VIII, R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula VIII, R₁ y R₂ a la vez forman =O.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula VIII, R₃ y R₄ a la vez forman =O.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula VIII, R₅ es halógeno.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula VIII, R₅ es F.

25 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula VIII, R₈ es fenilo sustituido con halógeno en la posición para.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula VIII, R₈ es fenilo sustituido con flúor en la posición para.

La presente invención proporciona además algunas soluciones técnicas especialmente preferidas con respecto al compuesto de fórmula I. El compuesto es:

N-(4-(2,3-dihidro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

30 N-(3-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi) fenil)-5-(4-fluorofenil))-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi) fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

- N-(3-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 8-(6-(2-(4-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il) piridin-3-iloxi)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3 (4H)-ona;
- 5 5-(5-(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-iloxi) piridin-2-il)-2-(4-fluorofenilamino)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona;
- N-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
- [4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 10 [4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 5-[5-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- 5-[5-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- 15 [4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- [4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 5-[5-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- 20 [4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- [4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 25 [4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- [3-fluoro-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 30 [3-fluoro-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 35 4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- N-(4-(3,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepin-9-iloxi) fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
- [4-(3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 40 N-(4-(2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N-(4-(3',4'-dihidrospiro[ciclopropano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazina]-8'-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 45 N-(3-fluoro-4-(2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

8-(2-fluoro-4-(5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxainido)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-2-carboxamida;

N-(4-(2-(aziridin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

5 N-(3-fluoro-4-(3-(2-hidroxietyl)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida; o

N-(3-fluoro-4-(2'-oxo-1', 2'-dihidrospiro[ciclopropano-1,3'-pirrol[2,3-b]piridina]-4'-iloxi) fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida.

10 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en la presente memoria y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como hidroxipropilmetil celulosa. En la composición, la relación en peso del compuesto al excipiente puede estar comprendida dentro del intervalo, p. ej., de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10.

La presente invención proporcionó adicionalmente un uso de la composición farmacéutica descrita en la presente memoria para la preparación de un medicamento.

15 En algunas realizaciones, un medicamento preparado de este modo puede usarse para el tratamiento o prevención del cáncer, metástasis del cáncer, enfermedad cardiovascular, un trastorno inmunológico o un trastorno ocular.

En algunas realizaciones, un medicamento preparado de este modo puede usarse para retrasar o prevenir la evolución de la enfermedad en cáncer, metástasis de cáncer, enfermedad cardiovascular, un trastorno inmunológico o un trastorno ocular.

20 En algunas realizaciones, un medicamento preparado de este modo puede usarse para tratar o retrasar la evolución o aparición de cáncer, la metástasis de cáncer, la enfermedad cardiovascular, un trastorno inmunológico o un trastorno ocular.

En algunas realizaciones, un medicamento preparado de este modo puede usarse para el tratamiento o prevención del cáncer, la metástasis del cáncer, la enfermedad cardiovascular, un trastorno inmunológico o un trastorno ocular.

25 En algunas realizaciones, un medicamento preparado de este modo puede usarse para retrasar o prevenir la evolución de la enfermedad en cáncer, la metástasis de cáncer, la enfermedad cardiovascular, un trastorno inmunológico o un trastorno ocular.

30 En algunas realizaciones, un medicamento preparado de este modo puede usarse para tratar o retrasar la evolución o aparición de cáncer, la metástasis de cáncer, la enfermedad cardiovascular, un trastorno inmunológico o un trastorno ocular.

En algunas realizaciones, un medicamento preparado de este modo puede usarse como inhibidor de c-Met. Además, la presente invención proporciona al menos un compuesto para uso en el tratamiento del cáncer, la prevención de la metástasis del cáncer o el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, un trastorno inmunológico o un trastorno ocular.

35 En algunas realizaciones, un medicamento preparado de este modo puede usarse para tratar a un paciente que tiene una afección que está mediada por la actividad de la proteína cinasa. Ejemplos de la proteína cinasa incluyen KDR, Tie-2, Flt3, FGFR3, Abl, Aurora A, c-Src, IGF-IR, ALK, c-MET, RON, PAK1, PAK2 y TAK1.

En algunas realizaciones, la afección mediada por la actividad de la proteína cinasa es el cáncer.

40 Los ejemplos de cáncer incluyen un tumor sólido, un sarcoma, un fibrosarcoma, un osteoma, un melanoma, un retinoblastoma, un rhabdomyosarcoma, un glioblastoma, un neuroblastoma, un teratocarcinoma, un tumor maligno hematopoyético, una ascitis maligna, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, carcinoma hereditario de células renales papilares, carcinoma hepatocelular infantil y cáncer gástrico.

45 También se proporciona al menos un compuesto como se describe en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso como medicamento.

Además, se proporciona al menos un compuesto como se describe en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento del cáncer.

50 Los ejemplos de cáncer incluyen un tumor sólido, un sarcoma, un fibrosarcoma, un osteoma, un melanoma, un retinoblastoma, un rhabdomyosarcoma, un glioblastoma, un neuroblastoma, un teratocarcinoma, un tumor maligno hematopoyético, una ascitis maligna, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, carcinoma hereditario de células renales papilares, carcinoma

hepatocelular infantil y cáncer gástrico. El término "halógeno", como se emplea en la presente memoria, a menos que se indique de otra manera, significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos de halógeno preferidos incluyen F, Cl y Br.

5 Como se emplea en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, alquilo incluye radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, n-pentilo, 3-(2-metil) butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo y ciclohexilo. De manera similar, C₁₋₈, como en alquilo C₁₋₈, se define para identificar el grupo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en una configuración lineal o ramificada.

10 Los grupos alqueno y alquino incluyen alquenos y alquinos de cadena lineal o ramificada. Del mismo modo, "alqueno C₂₋₈" y "alquino C₂₋₈" se refiere a radicales alqueno o alquino que tienen 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en una configuración lineal o abierta.

Los radicales alcoxilo son éteres oxigenados formados a partir de los grupos alquilo lineales, de cadena ramificada o cíclicos descritos anteriormente.

15 El término "arilo", como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un sistema de anillo mono o policíclico no sustituido o sustituido que contiene átomos de anillo de carbono. Los arilos preferidos son sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 6 a 10 eslabones. Fenilo y naftilo son arilos preferidos. El arilo más preferido es fenilo.

20 El término "heterociclilo", como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, representa un sistema de anillo saturado monocíclico no sustituido o sustituido de tres a ocho eslabones que consta de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O o S, y en donde los heteroátomos de nitrógeno o azufre se pueden oxidar opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno opcionalmente se puede cuaternizar. El grupo heterociclilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que resulta en la creación de una estructura estable. Los ejemplos de dichos grupos heterociclilo incluyen, entre otros, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, oxopiperazino, oxopiperidino, oxoazepino, azepino, tetrahidrofurano, dioxolano, 25 tetrahidroimidazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino, sulfóxido de tiomorfolino, tiomorfolino sulfona y oxodiazolilo.

30 El término "heteroarilo", como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, representa un sistema de anillo aromático monocíclico no sustituido o sustituido de cinco o seis eslabones o un sistema de anillo heteroaromático benzo-fusionado de nueve o diez eslabones no sustituido o sustituido que consta de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O o S y en el que los heteroátomos de nitrógeno o azufre opcionalmente pueden estar oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno opcionalmente puede estar cuaternizado. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que da lugar a la creación de una estructura estable. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, tienilo, furano, imidazolilo, isoxazolilo, 35 oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piridilo, piridazino, indolilo, azaindolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzofurano, benzotieno, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, adenililo, quinolinilo o isoquinolino.

El término "carbonilo" se refiere al grupo C(O).

40 El término "alcoxicarbonilo" se refiere a los ésteres de cadena lineal o ramificada de un derivado de ácido carboxílico de la presente invención del número de átomos de carbono especificado (p. ej., alcoxicarbonilo C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo (p. ej., metiloxicarbonilo (MeOCO)-), etiloxicarbonilo o butiloxicarbonilo.

45 Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces de prefijo aparezcan en el nombre de un sustituyente (p. ej., aralquilo o dialquilamino) se interpretará que incluye las limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo". Los números designados de átomos de carbono (p. ej., C₁₋₆) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la porción alquilo de un sustituyente mayor en el que el alquilo aparece como su raíz prefijo.

El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquilsulfonas de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (p. ej., alquil C₁₋₆ sulfonilo), o cualquier número dentro de este intervalo (p. ej., metilsulfonilo (MeSO-), etilsulfonilo, isopropilsulfonilo).

50 El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquilsulfonas de cadena lineal o ramificada con el número de átomos de carbono especificado (p. ej., alquil C₁₋₆ sulfonilo), o cualquier número dentro de este intervalo p. ej., metilsulfonilo (MeSO₂-), etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, etc].

El término "alquiltio" se refiere a alquilsulfuros de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (p. ej., alquil C₁₋₆ tio), o cualquier número dentro de este intervalo [p. ej., metiltio (MeS-), etiltio, isopropiltio, etc].

55 El término "alquenoiloxi" se refiere al grupo -O-alqueno, donde el alqueno se define como anteriormente.

El término "alquiniloxi" se refiere al grupo -O-alquinilo, donde alquinilo se define como anteriormente.

El término "composición", como se emplea en este documento, pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención como principio activo, así como los métodos para preparar los presentes compuestos, también forman parte de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tales, pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con el agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes y dichos solvatos se desea que estén comprendidos dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" atóxicas. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables. La sal ácida/aniónica farmacéuticamente aceptable generalmente toma una forma en la que el nitrógeno básico está protonado con un ácido inorgánico u orgánico. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metansulfónico, hidroxietansulfónico, bencensulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexansulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, las de aluminio, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una posición determinada en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los métodos expuestos en la presente memoria.

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

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

Cuando existe un tautómero del compuesto de fórmula (I), la presente invención incluye cualquier posible tautómero y sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos, excepto cuando se indique específicamente lo contrario.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases atóxicas farmacéuticamente aceptables, incluidas bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de dichas bases inorgánicas incluyen las de aluminio, amonio, calcio, cobre (ico y oso), férrico, ferroso, litio, magnesio, manganeso (ico y oso), potasio, sodio, cinc y sales similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas atóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas, tales como aminas sustituidas naturales y sintetizadas. Otras bases atóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N',N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables, incluidos ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichos ácidos incluyen, por ejemplo, acético, bencensulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etansulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares. Los preferidos son los ácidos cítrico, bromhídrico, fórmico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico. Particularmente preferidos son los ácidos fórmico y clorhídrico. Dado que los compuestos de fórmula (I) están destinados a uso farmacéutico, se

proporcionan preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos 60% puros, más adecuadamente al menos 75% puros, especialmente al menos 98% puros (% son en peso por peso).

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto representado por la fórmula I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) como principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluidas la subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dependerá del anfitrión en particular, y de la naturaleza y gravedad de las enfermedades para las cuales se está administrando el principio activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma galénica unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

10 En la práctica, los compuestos representados por la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de esta invención se pueden combinar como el principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico según técnicas de composición farmacéutica convencionales. El excipiente puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, p. ej., oral o parenteral (incluida la intravenosa).
15 Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse como unidades discretas adecuadas para la administración oral, tales como cápsulas, sellos o comprimidos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo. Además, las composiciones pueden presentarse en forma de polvo, de gránulos, de solución, de suspensión en un líquido acuoso, de líquido no acuoso, de emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite. Además de las formas de dosificación comunes indicadas anteriormente, el compuesto representado por la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, también puede administrarse mediante liberación controlada y/o dispositivos de administración. Las composiciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, dichos métodos incluyen una etapa para poner en contacto el principio activo con el principio activo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el principio activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos. El producto puede entonces moldearse convenientemente en la presentación deseada.

20 Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula I. Los compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden incluirse en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

25 El excipiente farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido o gas. Los ejemplos de excipientes sólidos incluyen lactosa, arcilla blanca, sacarosa, talco, gelatina, agar-agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de excipientes líquidos son el jarabe de azúcar, el aceite de cacahuete, el aceite de oliva y el agua. Los ejemplos de excipientes gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno. Al preparar las composiciones para la forma galénica oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, se pueden usar agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparados líquidos orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que los excipientes tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregadores, y similares pueden usarse para formar preparados sólidos orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas son las dosis individuales orales preferidas por las cuales se emplean excipientes farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas habituales.

35 Un comprimido que contiene la composición de esta invención puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios o adyuvantes. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo, en una máquina adecuada, el principio activo en forma suelta, como en polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g del principio activo y cada sello o cápsula contiene preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g del principio activo. Por ejemplo, una formulación destinada a administración oral a personas puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de principio activo, compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material excipiente que puede variar desde aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición total. Las formas galénicas unitarias generalmente contendrán entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2 g del principio activo, generalmente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, o 1000 mg.

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

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación improvisada de dichas soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser efectivamente fluida para una fácil inyectabilidad. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; por lo tanto, preferiblemente debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El excipiente puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (p. ej., glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y una de sus mezclas adecuadas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, polvo para espolvorear, o similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones pueden prepararse, utilizando un compuesto representado por la fórmula I de esta invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por métodos de tratamiento convencionales. Como ejemplo, se prepara una crema o ungüento mezclando material hidrófilo y agua, junto con aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 10% en peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tenga la consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma adecuada para administración rectal en la que el excipiente es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis individual. Los excipientes adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales frecuentemente usados en la técnica. Los supositorios pueden formarse convenientemente mezclando en primer lugar la composición con el (los) soporte(s) ablandado(s) o fundido(s) seguido de enfriamiento y moldeado en moldes.

Además de los ingredientes excipientes mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según corresponda, uno o más ingredientes excipientes adicionales tales como diluyentes, amortiguadores, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluidos los antioxidantes) y similares. Además, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado. Las composiciones que contienen un compuesto descrito por la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden prepararse en forma de polvo o concentrado líquido.

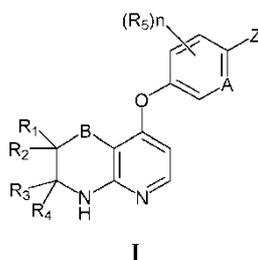
Generalmente, las cantidades de administración del orden de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal al día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente, o alternativamente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente al día. Por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

Sin embargo, se entiende que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores incluida la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la alimentación, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad concreta sometida a tratamiento.

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

Modos de realización de la invención.

La presente invención está dirigida a nuevos compuestos con actividad inhibitoria de c-Met. Los compuestos de la invención incluyen los de fórmula I y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



En la fórmula I,

B falta o es O, S, OCH₂ o SCH₂;

R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₈ o carbamoilo; o R₁ y R₂ a la vez, o R₃ y R₄ a la vez, forman =O;

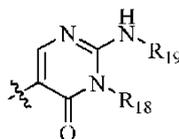
A es N o CH;

n es 0, 1, 2 o 3;

cada R₅ es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₆;

cada R₅₀ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

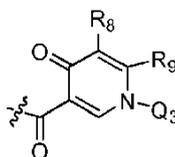
5 Z es NHR₆ o de fórmula II:



II

en donde R₁₈ y R₁₉ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido o arilo C₆₋₈ sustituido o no sustituido;

R₆ es de fórmula VI:



VI

10

en donde:

Q₃ es hidrógeno;

X₁ es NR₈ o CR₈ R₉;

R₈ es hidrógeno o fenil sustituido con halógeno; y

15 R₉ es hidrógeno.

Los siguientes compuestos de la invención se proporcionan para que el lector comprenda los compuestos incluidos en la invención:

N-(4-(2,3-dihidro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

20 N-(3-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi) fenil)-5-(4-fluorofenilo))-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluorofenil)-5-4-(fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi) fenil)-5-(4-fluorofenil)-4 oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

25 N-(3-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

8-(6-(2-(4-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)piridin-3-iloxi)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

5-(5-(2,3-dihidro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-4-iloxi) piridin-2-il)-2-(4-fluorofenilamino)-3-metilpirimidin-4(3H))-ona;

N-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1, 4-dihidropiridin-3-carboxamida;

30 [4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;

[4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;

- 5-[5-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- 5-[5-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- 5 [4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- [4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico
- 5-[5-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- 10 [4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- [4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 15 [4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- [3-fluoro-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 20 2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- [4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 25 N-(4-(3,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidrospiro[3,2-b][1,4]oxazepin-9-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
- [4-(3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico;
- N-(4-(2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 30 N-(4-(3',4'-dihidrospiro[ciclopropano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazina]-8'-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 35 8-(2-fluoro-4-(5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-2-carboxamida;
- N-(4-(2-(aziridin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida; o
- 40 N-(3-fluoro-4-(2'-oxo-1', 2'-dihidrospiro[ciclopropano-1,3'-pirrol[2,3-b]piridina]-4'-iloxi) fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida.

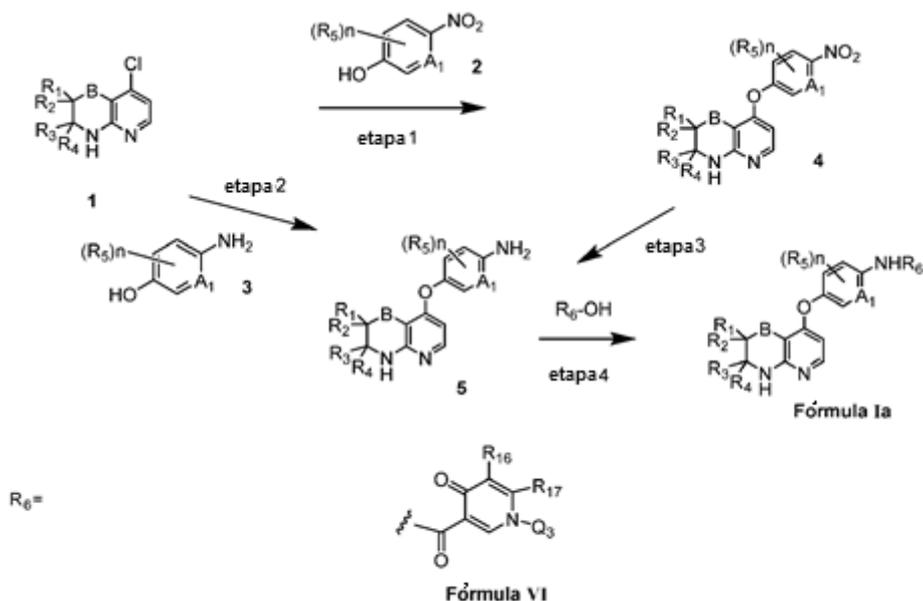
Como se define en la presente memoria, el término "sujeto" o "paciente" se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. La expresión "cantidades terapéuticamente eficaces" empleada en la presente memoria, significa la cantidad de principio activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema histórico, animal o humano que un investigador, veterinario, médico u otro clínico busca, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

El término "sustituido", como se define en la presente memoria, incluye múltiples sustituyentes (p. ej., Phe, arilo, heteroarilo), preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, aún más preferiblemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes. Los sustituyentes típicos incluyen, entre otros, -X, -CH₃, -C₂H₅, -OH, =O, -SH, =S, -NH₂, -CX₃, -CF₃, -CN, -NO₂, -OS(O₂)OH, -C(O)OH, donde cada X es independientemente un halógeno. El término "sustituido" contempla específicamente y permite sustituciones que son frecuentes en la técnica. Sin embargo, los expertos en la técnica entienden generalmente que los sustituyentes deben seleccionarse de manera que no afecten negativamente las características farmacológicas del compuesto o interfieran negativamente en el uso del medicamento.

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

En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse según el esquema 1 que representa rutas sintéticas generales para compuestos de la invención y no pretenden ser restrictivas. Más específicamente, el esquema 1 representa la síntesis de compuestos de piridina fusionados. Se describen ejemplos específicos posteriormente a estas descripciones sintéticas generales para permitir que un experto en la técnica prepare y use quinazolininas o quinolininas de la invención.

El esquema 1 describe los procedimientos generales que se podrían usar para proporcionar compuestos de la presente invención, por ejemplo, Z es NHR₆ en la fórmula I.

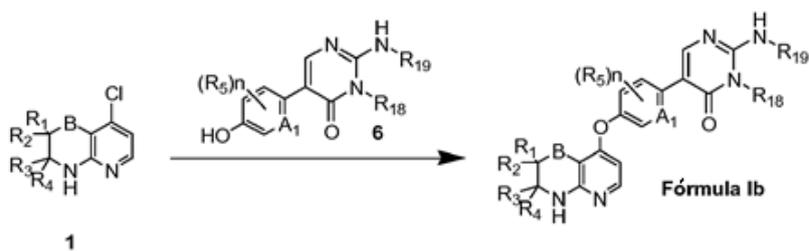


Esquema 1

Los compuestos de fórmula I de la presente invención, Z es NHR₆ en la fórmula I, pueden prepararse a partir de compuestos intermedios 5 y compuestos ácidos adecuados, R₆-OH, donde R₆ se definió anteriormente, utilizando condiciones de reacción de acoplamiento habituales para la formación de amidas. Compuestos de ácido adecuado, R₆-OH, donde R₆ se ha definido anteriormente, están disponibles en el mercado, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse convenientemente por una variedad de métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Una ruta común para los compuestos intermedios 5 se ilustra en el esquema 1. Los compuestos 1 pueden reaccionar con el compuesto intermedio 2 a temperatura elevada, en presencia de una base adecuada tal como bicarbonato de sodio en un solvente apropiado tal como DMF, seguido de una reducción típica del grupo nitro, para proporcionar los compuestos intermedios 5. Una ruta alternativa para la preparación de compuestos intermedios 5 puede ser la reacción de sustitución de los compuestos 1 con el intermedio anilina 3 a temperatura elevada en presencia de una base adecuada, como bicarbonato de sodio, en un disolvente adecuado, como DMF, como se muestra en esquema 1.

El esquema 2 describe los procedimientos generales que se podrían usar para proporcionar compuestos de la presente invención, por ejemplo, Z en grupos en la fórmula II.



Esquema 2

Los intermedios adecuados **6**, donde R_{18} y R_{19} se definieron anteriormente, están disponibles en el mercado, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse convenientemente por una variedad de métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los intermedios **6** pueden reaccionar con los compuestos **1** a temperatura elevada, en presencia de una base adecuada tal como bicarbonato de sodio en un disolvente apropiado como DMF, para proporcionar compuestos de la presente invención, por ejemplo, Z en grupos en la fórmula II.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de fórmula (I) o una de sus sal como principio activo, se mezclan íntimamente con un excipiente farmacéutico según técnicas de composición farmacéutica convencionales, excipiente que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración (p. ej., oral o parenteral). Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain. Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in síntesis Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

La administración de los compuestos activos puede efectuarse por cualquier método que permita la administración de los compuestos en el punto de actuación (p. ej., células cancerosas). Estos métodos incluyen vías orales, vías rectales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluida la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica, etc. La cantidad de compuesto activo administrado dependerá, por supuesto, del sujeto tratado, de la gravedad de la afección, de la forma de administración y del criterio del médico que receta. Sin embargo, una dosis eficaz está comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 300 mg (preferiblemente, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg; y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 30 mg) y se puede administrar a una dosis de alrededor de 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día (preferiblemente, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día; y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día).

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

Ejemplos de formas de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden amortiguarse adecuadamente, si se desea.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para la administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes, como el ácido cítrico, pueden emplearse junto con varios disgregadores como el almidón, el ácido algínico y determinados silicatos complejos y con agentes aglutinantes como la sacarosa, la gelatina y la goma arábiga. Además, los agentes lubricantes como el estearato de magnesio, el laurilsulfato de sodio y el talco a menudo son útiles para la fabricación de comprimidos.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales preferidos, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para administración oral, el compuesto activo en ellos

puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o una de sus combinaciones.

Ejemplos

5 Los ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar mejor la presente invención. Los ejemplos 6-15, 18-20, 24-27, 32-35, 39-42, 44-46, 49, 51, 53-55, 58, 61-67 son ejemplos de referencia. Todas las partes y porcentajes son en peso y todas las temperaturas son en grados Celsius, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Las siguientes abreviaturas se han utilizado en los ejemplos:

ATP: trifosfato de adenosina;

10 DIPEA: N,N-diisopropiletilamina;

DMF: N,N-dimetilformamida;

DMA: N,N-dimetiactamida;

DMAP: 4-N,N-dimetilamiopiridina;

DMSO: Sulfóxido de dimetilo;

15 DEAD: Azodicarboxilato de dietilo;

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina;

EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;

TBAB: Bromuro de tetrabutilamonio;

20 TEA: Trietilamina;

EtOAc: Acetato de etilo;

GSR: Glutación-S-transferasa;

Crk: CT10 (Retrovirus 10 de tumor de pollo);

min: minutos;

25 h: horas;

t. a. o T. A.: temperatura ambiente;

SDS: Dodecilsulfato de sodio;

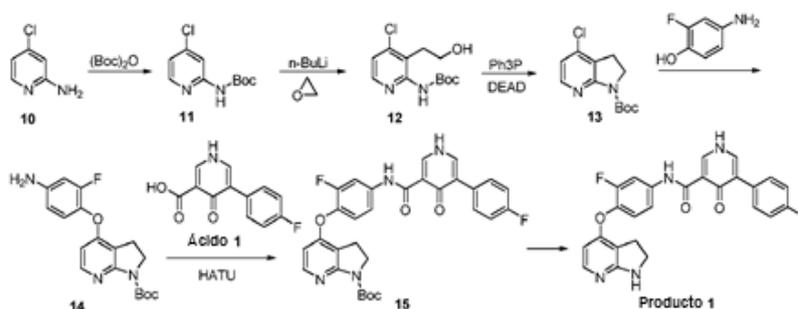
SDS-PAGE: electroforesis en gel de poliactilamida con dodecilsulfato sódico;

TLC: Cromatografía en capa fina.

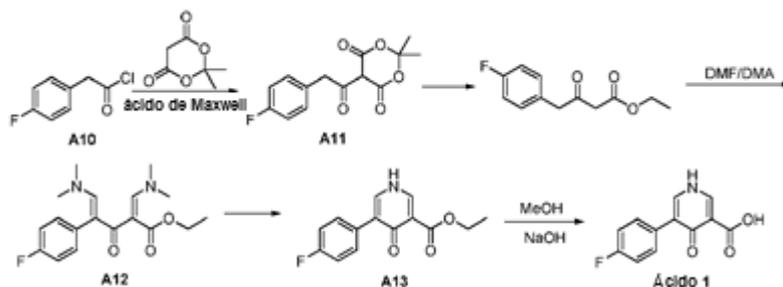
30 **Ejemplos**

Ejemplo 1

N-(4-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (Producto 1)



Etapa 0. Preparación del ácido 1



1. Preparación de A11

5 Se añadió piridina (70,35 g) a la mezcla de ácido Maxwell (50,32 g) en DCM (450 ml) con agitación, seguido de la adición de **A10** (62,28 g) a 0°C. La reacción se continuó a 0°C durante 2,5 horas o hasta que se completó la reacción controlada por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agitación con DCM (300 ml) y 750 ml de HCl 1 N. La fase orgánica se separó y se secó al vacío para dar un sólido, **A11** (66,70 g).

2. Preparación de A12

10 Se calentó a 87°C **A11** (66,70 g) en etanol (400 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío para dar un aceite (55 g). El residuo oleoso se disolvió en DMF/DMA (200 ml), se calentó a 110°C durante 3 h, y luego se concentró al vacío, seguido de dilución con acetato de etilo y agitación. El precipitado se recogió por filtración para dar **A12** (52 g).

3. Preparación de A13

15 Se disolvió **A12** (27,20g) en etanol (600 ml) al que se añadió NH₄Cl. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración para dar **A13** (16,88 g).

4. Preparación de ácido 1

20 Se añadió solución de NaOH 2 N (120 ml) a **A13** (16,88 g) en etanol (50 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 65°C durante 2 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió en HCl 1,5 N (400 ml) para precipitar el sólido. La filtración fue para recoger el sólido. El sólido se lavó dos veces con agua y se secó al vacío para dar ácido 1 (14,13 g).

Etapa 1. Preparación de 4-cloropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto 11)

25 El compuesto **10** (4-cloropiridin-2-amina, 128 g, 1 mol) se disolvió en DCM (3,0 l), a lo que se añadió TEA (121 g, 1,2 mol) y DMAP (9,76 g, 0,08 mol) con agitación. Después la mezcla se agitó a 15°C-20°C durante varios minutos, a cuya mezcla de reacción se añadió lentamente (Boc)₂O (229 g) en DCM (500 ml) a 15°C-20°C. La reacción se continuó por debajo de 25°C hasta que se completó. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con DCM (500 ml). El compuesto final **11** se purificó por recristalización con acetato de etilo para dar el compuesto **11** (160 g).

Etapa 2. Preparación de 4-cloro-3-(2-hidroxietil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto 12)

30 El compuesto **11** (2,01 g, 8,80 mmol) en THF (15 ml) se enfrió a -78°C, y luego se le añadió gota a gota n-BuLi (12 ml, 19,26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a -70°C y se mantuvo otra media hora. Se añadió óxido de etileno (1,93 g, 43,75 mmol) a la mezcla de reacción a -70°C y se agitó durante la noche para calentar a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con agua (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y salmuera (100 ml). Se separó la capa orgánica y se secó. La concentración de la capa orgánica dio el compuesto **12** en forma de sólido amarillo (2,0 g).

Etapa 3. Preparación de 4-cloro-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 13)

35 El compuesto **12** (1,37 g, 5,04 mmol) se disolvió en THF (20 ml), al que se añadió Ph₃P (1,59g, 6,05 mmol). Se añadió gota a gota DEAD (1,07 g, 6,06 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C, y luego se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de concentrar, la mezcla de reacción se purificó por columna de gel de sílice para dar el compuesto **13** en forma de sólido blanco (1,15 g).

Etapa 4. Preparación del compuesto 14

40 El Compuesto **13** (1,15g, 4,53 mmol) y 4-amino-2-fluoro-fenol (1,15g, 9,06 mmol) se disolvió en DMF (20 ml), al que se añadió a continuación carbonato de cesio (4,43 g, 13,59 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se recogió y se evaporó al vacío para dar el compuesto **14** en forma de sólido (0,80 g).

Etapa 5. Preparación del compuesto **15**

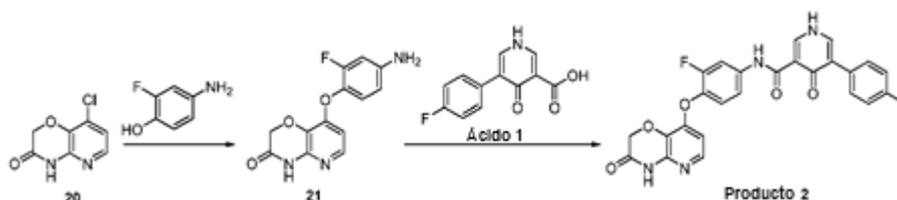
El Compuesto **14** (4,00 g, 11,6 mmoles) y el ácido **1** (2,97 g, 12,8 mmoles) se disolvieron en DCM (60 ml) seguido de la adición de HATU (5,29 g, 13,9 mmoles) y TEA (3,52 g, 34,8 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Toda la capa orgánica se combinó y se secó. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó en columna de gel para dar el compuesto **15** en forma de sólido amarillo claro (4,8 g).

Etapa 6. Preparación del producto **1**

El Compuesto **15** (3,5 g) se añadió en la mezcla de DCM (15 ml) y ácido trifluoroacético (15 ml), la reacción se continuó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para dar el producto **1** en forma de sólido rojo claro (2,46 g). MS: 461 (M+H)⁺ RMN H (DMSO-d₆): 13,14 (s, 1H), 12,68 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96-8,00 (dd, 1H, J = 9,60Hz 1,80Hz), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,61-7,62 (d, 1H, J = 4,50 Hz), 7,39-7,42 (dd, 1H, J = 6,60 Hz 1,20Hz), 7,20-7,29 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 5,90-5,91 (d, 1H, J = 4,50 Hz), 3,45-3,49 (m, 2H), 2,83-2,89 (m, 2H).

Ejemplo 2

N-(3-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (Producto 2)

Etapa 1. Preparación del compuesto **21**

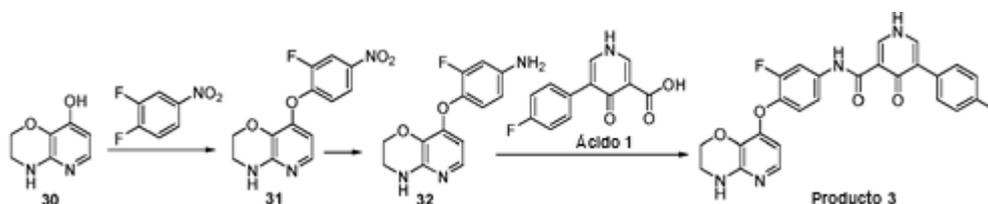
El compuesto **20** (184 mg, 1,0 mmol), 2-fluoro-4-amino-fenol (190 mg, 1,5 mmol) y carbonato de cesio (652 mg, 2,0 mmol) se mezclaron en N-metil pirrolidona (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 180°C durante la noche bajo N₂. A continuación, la mezcla de reacción se añadió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, seguido de purificación en columna ultrarrápida para dar el compuesto **21** (105 mg).

Etapa 2. Preparación del producto **2**.

HATU (76 mg, 0,2 mmol), DIPEA (26 mg, 0,2 mmol) y ácido **1** (25,6 mg, 0,11 mmol) se mezclaron en DCM (3 ml) a 0°C y se agitaron durante 15 minutos, seguido de la adición del compuesto **21** (27 mg), 0,1mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar, la mezcla de reacción se purificó por columna ultrarrápida para dar el producto **2** (16 mg). MS: 491 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

N-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (Producto 3)

Etapa 1. Preparación del compuesto **31**

El compuesto **30** (1,52 g, 10 mmol), 3,4-difluoronitrobenzene (1,75 g, 1 mmol) y carbonato de cesio (3,60 g, 1 mmol) se mezclaron en DMF (15 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completado el control por TLC, la mezcla de reacción se añadió en agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (800 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Toda la capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera y se secó. Después de la concentración, el residuo se purificó por columna ultrarrápida hasta el compuesto **31** (2,20 g).

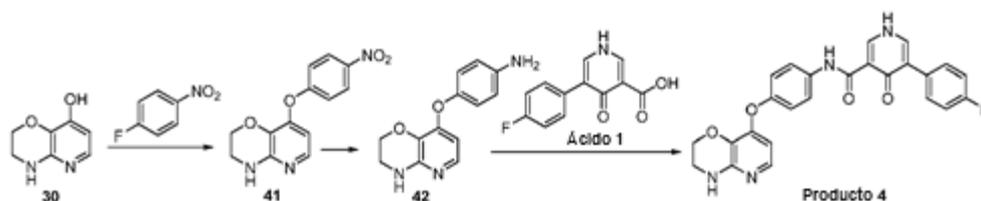
Etapa 2. Preparación del compuesto 32

El compuesto **31** (2,20 g) se añadió a la mezcla de Pd/Cal 5% (0,8 g) y metanol (100 ml). La mezcla resultante se agitó bajo H₂ hasta que no hubo material de partida. Luego, la mezcla de reacción se filtró para eliminar Pd/C. El filtrado se concentró para dar el compuesto **32** (1,60 g).

5 Etapa 3. Preparación del producto 3

El producto deseado **3** se sintetiza utilizando la secuencia y las condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2. MS: 477 (M+H)⁺.

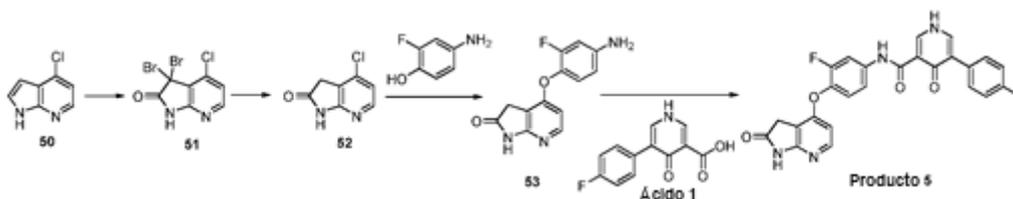
Ejemplo 4

10 *N*-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (Producto 4)

El compuesto **42** deseado se sintetiza utilizando la secuencia y condiciones similares a las descritas para el ejemplo 3.

15 El producto deseado **4** se sintetiza utilizando la secuencia y las condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2. MS: 459 (M+)⁺.

Ejemplo 5

20 *N*-(3-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (Producto 5)

20 Etapa 1. Preparación del compuesto 51

El compuesto **50** (3,0 g 20 mmoles) se disolvió en alcohol terc-butílico (200 ml), al que se añadió tribromuro de piridinio (21,5 g 67 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de concentración al vacío. El residuo se purificó por extracción y recristalización para dar el compuesto **51** (3,60 g).

Etapa 2. Preparación del compuesto 52

25 El compuesto **51** (3,6 g) se disolvió en alcohol (50 ml), al que se añadió lentamente ácido acético (2,0 ml). La reacción se calentó a reflujo hasta que se completó. La filtración de la mezcla de reacción se empleó para eliminar el sólido y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto **52** (1,12 g).

Etapa 3. Preparación del compuesto 53

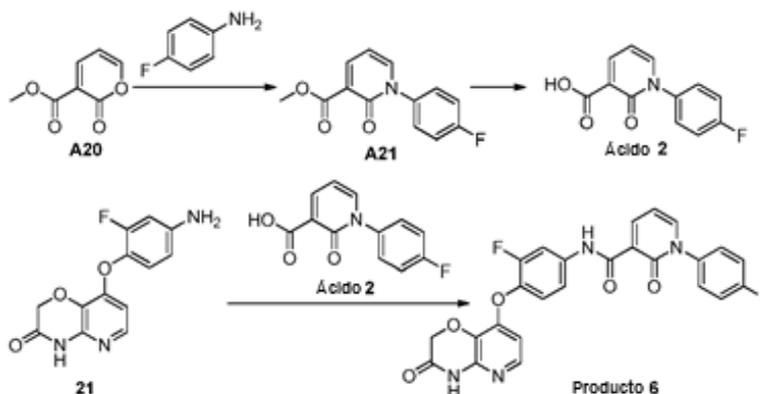
30 El compuesto **52** (1,12 g, 66 mmol), fluoro-4-aminofenol (930 mg, 73 mmol) y carbonato de cesio (4,30mg, 132 mmol) se mezclaron en DMSO (15 ml) y se calentó a 135°C durante la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se secó. La evaporación de la capa orgánica dio el compuesto **53** (660 mg).

Etapa 4. Preparación del producto 5

35 El producto deseado **5** se sintetiza utilizando la secuencia y las condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2. MS: 475 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

N-(3-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Producto 6)



5 Etapa 1. Preparación de A21

Se disolvió **A20** (3,10 g) en DMF (25 ml) y se enfrió a 0°C, a lo que se añadió 4-fluoroanilina. La reacción se continuó durante 7 horas a 0°C, seguido de la adición de EDC·HCl (5,40 g) y DMAP (0,6 l g) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. Después de secar, el disolvente se eliminó por evaporación para dar **A21** (2,80 g).

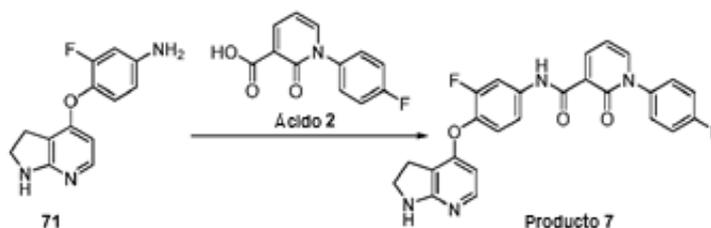
10 Etapa 2. Preparación de ácido 2

Se mezcló **A21** (2,61 g) en solución de NaOH (1,60 g de NaOH y 40 ml de agua) y metanol (8 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH = 1. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua, seguido de secado para dar **ácido 2** (2,25 g).

15 Etapa 3. Preparación del producto 6

El producto deseado **6** se sintetiza utilizando la secuencia y las condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2 con **ácido 2** en lugar de **ácido 1**. MS: 491 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

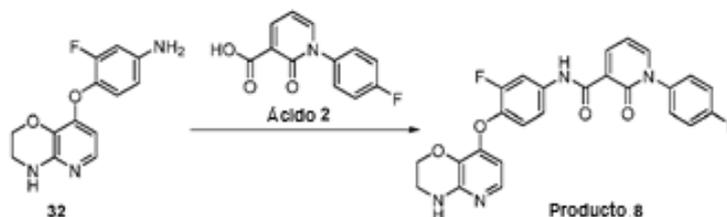
20 *N*-(4-(2,3-dihidro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Producto 7)

El compuesto **71** se obtuvo mediante el compuesto **14** que estaba sin la protección de Boc.

El producto deseado **7** se sintetiza utilizando una secuencia y condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2 con **ácido 2** en lugar de **ácido 1**. MS: 461 (M+H)⁺. RMN H (DMSO-d₆): 12,10 (s, 1H), 8,57-8,59 (dd, 1H, J = 5,40Hz 1,50Hz), 8,13-8,15 (dd, 1H, J = 5,10Hz 1,80Hz), 7,99-8,03 (dd, 1H, J = 9,60Hz 1,65Hz), 7,60-7,64 (m, 4H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,31-7,36 (t, 1H, J = 13,50Hz), 6,72-6,75 (t, 1H, J = 10,20 Hz), 6,10-6,11 (d, 1H, J = 5,10Hz), 3,62-3,66 (m, 2H), 2,89-2,93 (m, 2H).

Ejemplo 8

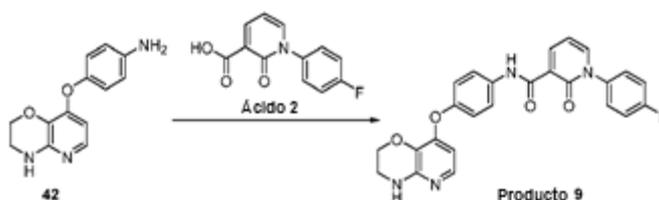
N-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Producto 8)



- 5 El producto deseado **8** se sintetiza utilizando la secuencia y las condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2 con **ácido 2** en lugar de **ácido 1**. MS: 477 (M+H)⁺. RMN H (DMSO-d₆): 12,03 (s, 1H), 8,56-8,59 (dd, 1H, J = 5,40Hz 1,65Hz), 8,11-8,13 (dd, 1H, J = 4,80Hz 1,50Hz), 7,93-7,97 (dd, 1H, J = 9,90Hz 1,80Hz), 7,60-7,62 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 4H), 7,12-7,16 (t, 1H, J = 13,80Hz), 6,81 (s, 1H), 6,70-6,74 (t, 1H, J = 10,50Hz), 6,00 (ms, 1H), 4,11-4,16 (m, 2H), 3,41-3,42 (m, 2H).

10 Ejemplo 9

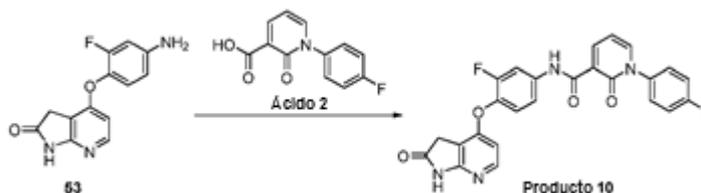
N-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Producto 9)



- 15 El producto deseado **9** se sintetiza utilizando la secuencia y las condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2 con ácido 2 en lugar de ácido 1. MS: 459 (M+H)⁺. RMN H (DMSO-d₆): 11,90 (s, 1H), 8,56-8,58 (dd, 1H, J = 5,40 Hz 1,50 Hz), 8,09-8,11 (dd, 1H, J = 4,8 Hz 1,5 Hz), 7,67-7,71 (d, 2H, J = 6,90 Hz), 7,59-7,62 (m, 2H), 7,47-7,48 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,40-7,44 (t, 2H, J = 13,20 Hz), 6,99-7,01 (d, 2H, J = 6,90 Hz), 6,80 (s, 1H), 6,69-6,73 (t, 1H, J = 10,20 Hz), 6,07-6,08 (d, 1H, J = 4,20 Hz), 4,08-4,10 (m, 2H), 3,40-3,41 (m, 2H).

Ejemplo 10

- 20 *N*-(3-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Producto 10)

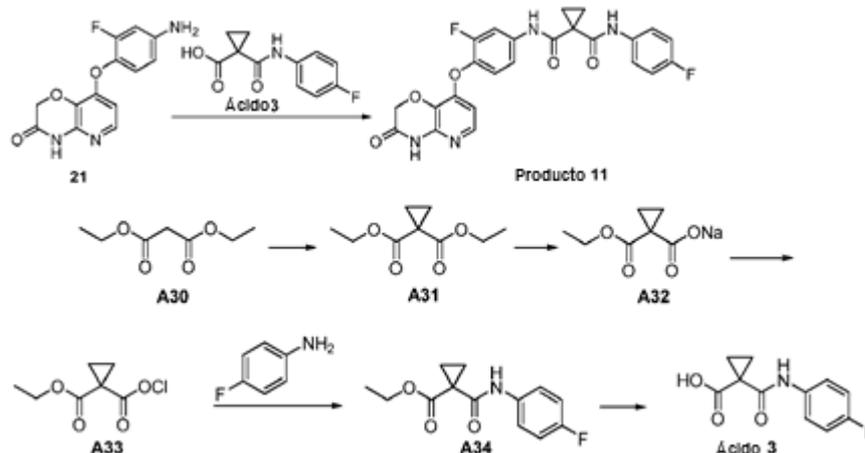


El producto deseado **10** se sintetiza utilizando la secuencia y las condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2 con **ácido 2** en lugar de **ácido 1**. MS: 475 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 11

N-(3-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (Producto 11)

5 Etapa 1. Preparación de **A31**

Se añadieron malonato de dietilo (33,01 g), 1,2-dicloroetano (40,38 g), TBAB (2,09 g), benceno (100 ml), carbonato de potasio (72,50 g) y agua (1,00 ml) en un matraz de 500 ml y se calentaron a 115°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se continuó con la purificación de la columna ultrarrápida para dar **A31** (24,80 g).

10 Etapa 2. Preparación de **A32**

Se mezcló **A31** (24,80 g) con etanol (150 ml) y solución de NaOH (5,08 g en 100 H₂O) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se calentó lentamente a temperatura ambiente. A continuación, el etanol se evaporó y se lavó con éter para dar **A32** (20,45 g).

Etapa 3. Preparación de **A33**

15 Se mezclaron **A32** (20,45 g) y cloruro de tionilo (150 ml) y se sometieron a reflujo durante 2 horas. A continuación, el cloruro de tionilo se evaporó después de completar la reacción controlada por TLC. El sólido resultante se lavó con DCM para dar **A33**.

Etapa 4. Preparación de **A34**

20 Se añadió lentamente **A33** (de la etapa 3) en DCM (100 ml) a la solución de p-fluoroanilina (16,05 g), TEA (40 ml) y DCM (200 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se calentó a temperatura ambiente lentamente. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (150 ml). Luego la fase orgánica se lavó dos veces con HCl diluido, se secó con sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante una columna ultrarrápida para dar **A34** (20,23 g).

Etapa 5. Preparación de **ácido 3**

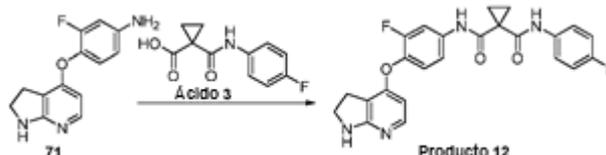
25 Se mezcló **A34** (19,40 g) con etanol (100 ml) y solución de NaOH 2 N (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a 65°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió por debajo de 10°C y se añadió lentamente a una mezcla de HCl concentrado (50 ml), acetato de etilo (200 ml) y agua (300 ml). La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente orgánico al vacío dio el **ácido 3** (16,21 g).

30 Etapa 6. Preparación del producto **11**

El producto deseado **11** se sintetiza utilizando la secuencia y condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2 con ácido 3 en lugar de ácido 1. MS: 481 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

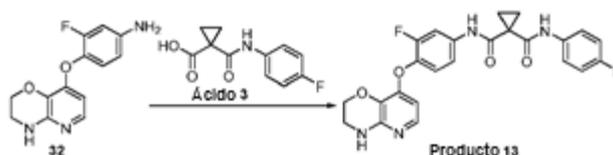
N-(4-(2,3-dihidro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (Producto 12)



- 5 El producto deseado **12** se sintetiza utilizando la secuencia y las condiciones similares a las descritas para el Ejemplo 2 con **ácido 3** en lugar de **ácido 1**. MS: 451 (M+H)⁺. RMN H (DMSO-d₆): 10,30 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,79-7,82 (d, 1H, J = 10,20Hz), 7,56-7,78 (m, 3H), 7,40-7,42 (d, 1H, J = 6,30 Hz), 7,21-7,26 (t, 1H, J = 13,50Hz), 7,12-7,17 (t, 2H, J = 13,20Hz), 6,90-6,95 (t, 1H, J = 13,80Hz), 6,36-6,48 (m, 3H), 5,80-5,86 (dd, 1H, J = 12,00Hz 4,5Hz), 5,39 (s, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 2,84-2,92 (m, 2H)

10 Ejemplo 13

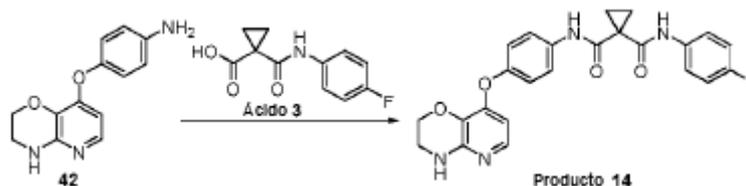
N-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-(4-fluorofenil) ciclopropano-1,1-dicarboxamida (Producto 13)



- 15 El producto deseado **13** se sintetiza utilizando la secuencia y condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2 con **ácido 3** en lugar de **ácido 1**. MS: 467 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

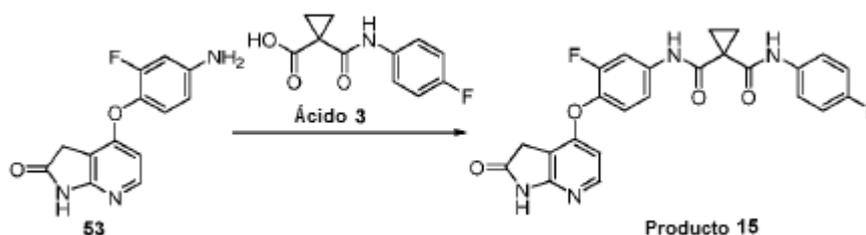
N-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-*N*-(4-fluorofenil) ciclopropano-1,1-dicarboxamida (Producto 14)



- 20 El producto deseado **14** se sintetiza utilizando la secuencia y las condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2 con **ácido 3** en lugar de **ácido 1**. MS: 449 (M+H)⁺. RMN H (DMSO-d₆): 10,04-10,07 (d, 2H, J = 9,30Hz), 7,59-7,64 (m, 4H), 7,46-7,47 (d, 1H, J = 4,20Hz), 7,12-7,16 (t, 2H, J = 13,50 Hz), 6,96-6,98 (d, 2H, J = 6,90Hz), 6,78 (s, 1H), 6,02-6,03 (d, 1H, J = 4,20 Hz), 4,07-4,10 (m, 2H), 3,40-3,43 (m, 2H), 1,44 (s, 4H).

Ejemplo 15

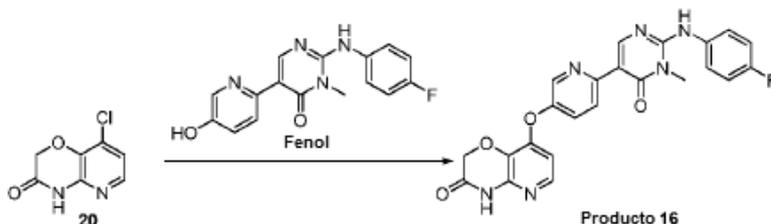
- 25 *N*-(3-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)fenil)-*N*-(4-fluorofenil) ciclopropano-1,1-dicarboxamida (Producto 15)



- El producto deseado **15** se sintetiza utilizando la secuencia y condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2 con **ácido 3** en lugar de **ácido 1**. MS: 465 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

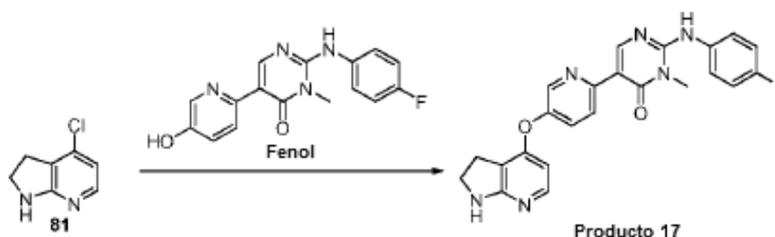
8-(6-(2-(4-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)piridin-3-iloxi)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Producto 16)



- 5 El producto deseado **16** se sintetiza utilizando la secuencia y condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2 con fenol en lugar de **ácido 1**. MS: 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

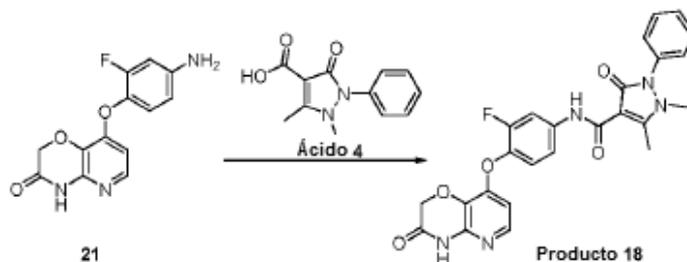
5-(5-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-(4-fluorofenilamino)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona (Producto 17)



- 10 El producto deseado **17** se sintetiza utilizando la secuencia y condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2 con fenol en lugar de **ácido 1**. MS: 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

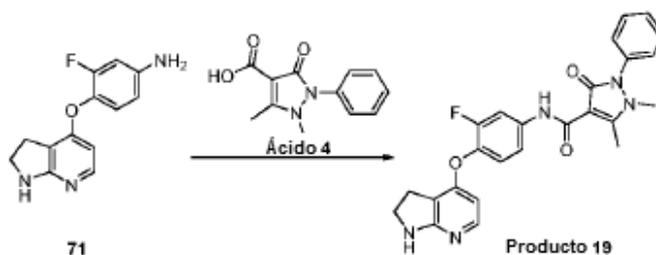
- 15 *N*-(3-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (Producto 18)



- El producto deseado **18** se sintetiza utilizando la secuencia y condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2 con **ácido 4** en lugar de **ácido 1**. MS: 490 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

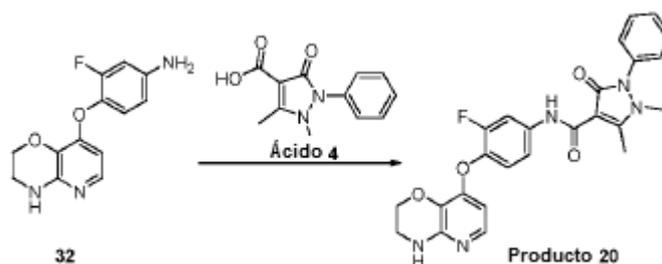
- 20 *N*-(4-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (Producto 19)



El producto deseado **19** se sintetiza utilizando la secuencia y condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2 con **ácido 4** en lugar de **ácido 1**. MS: 460 (M+H)⁺. RMN H (DMSO-d₆): 10,91 (s, 1H), 7,88-7,95 (dd, 1H, J = 10,50Hz 1,50Hz), 7,60-7,62 (m, 3H), 7,52-7,53 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,93-5,95 (d, 1H, J = 4,50 Hz), 3,49-3,53 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,84-2,89 (m, 2H), 2,70 (s, 3H)

5 Ejemplo 20

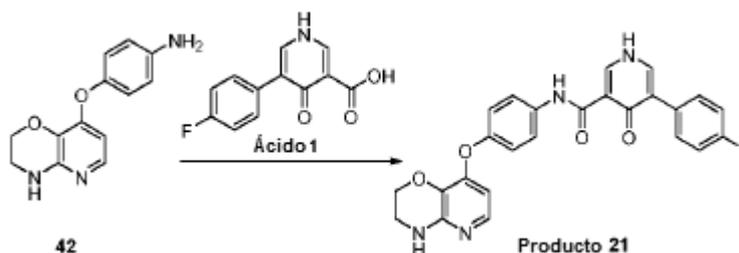
N-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (Producto 20)



10 El producto **20** deseado se sintetiza utilizando la secuencia y condiciones similares a las descritas para el ejemplo 2 con **ácido 4** en lugar de **ácido 1**. MS: 476 (M+H)⁺. RMN H (DMSO-d₆): 10,87 (s, 1H), 7,86-7,90 (dd, 1H, J = 9,60Hz 1,50Hz), 7,42-7,61 (m, 6H), 7,12-7,26 (m, 2H), 6,897 (s, 1H), 5,99-6,00 (d, 1H, J = 4,2Hz), 4,12-4,14 (m, 2H), 3,42-3,43 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,70 (s, 3H) .

Ejemplo 21

15 *N*-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (Producto 21)

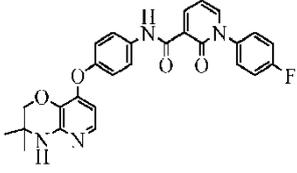
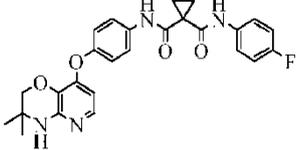
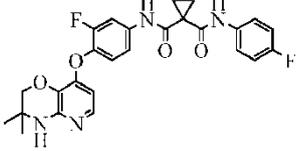
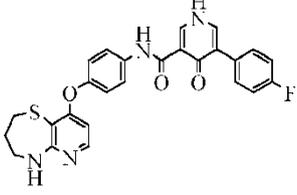
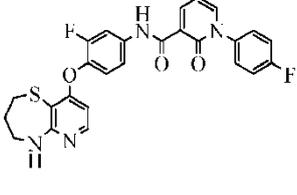
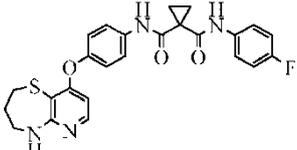
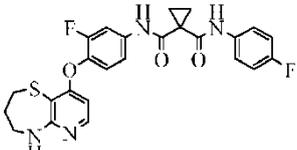
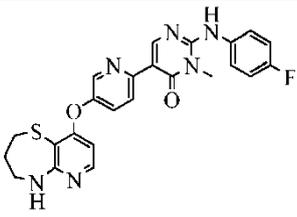


El producto deseado **21** se sintetiza utilizando la secuencia y condiciones similares descritas para el ejemplo 2. MS: 459 (M+H)⁺.

Ej.nº	Nombre químico	Estructura	Datos físicos (MS) (M+H) ⁺
22	[4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico		493
23	[4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico		475

24	[4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico		493
25	[4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-fenil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico		475
26	[4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico		465
27	[4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico		483
28	5-[5-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona		463
29	5-[5-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona		491
30	[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridina-3-carboxílico		521
31	[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridina-3-carboxílico		503

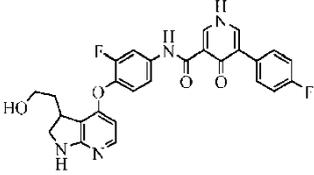
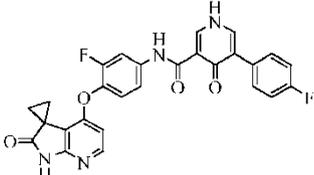
32	[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico		521
33	[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-fenil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico		503
34	[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico		493
35	[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida(4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico		511
36	5-[5-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona		475
37	[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico		505
38	[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico		487
39	[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico		505

40	[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-fenil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico		487
41	[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico		477
42	[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida(4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico		495
43	[4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico		489
44	[3-fluoro-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico		507
45	(4-fluoro-fenil)-amida[4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico		479
46	(4-fluoro-fenil)-amida[3-fluoro-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico		497
47	2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona		477

48	[3-fluoro-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico		507
49	[4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico		489
50	[3-fluoro-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico		491
51	[4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico		473
52	2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona		461
53	(4-fluoro-fenil)-amida[3-fluoro-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico		481
54	(4-fluoro-fenil)-amida[4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico		463
55	[3-fluoro-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico		491

56	[4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico		473
57	N-(4-(3,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepin-9-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida		501
58	[4-(7,7-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico		517
59	[4-(3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico		497
60	N-(4-(2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida		497
61	N-(3-fluoro-4-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida		475
62	N-(3-fluoro-5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)fenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida		479
63	[2,3-difluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico		483

64	[4-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-carboxílico		452
65	[4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-carboxílico		468
66	[4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-carboxílico		484
67	[3-fluoro-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-1,9-diazabenzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-carboxílico		482
68	N-(4-(3',4'-dihidrospiro[ciclopropano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazin]-8'-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida		503
69	N-(3-fluoro-4-(2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida		507
70	8-(2-fluoro-4-(5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido) fenoxi)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-carboxamida		520
71	N-(4-(2-(aziridin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida		532

72	N-(3-fluoro-4-(3-(2-hidroxi-etil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida		505
73	N-(3-fluoro-4-(2'-oxo-1',2'-dihidrospiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-4'-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida		501

Pruebas farmacológicas

5 Los siguientes ensayos demuestran que determinados compuestos de la presente invención inhiben potentemente la fosforilación de *c-Met in vitro*, inhiben potentemente *c-Met in vivo* y tienen actividad antitumoral dependiente de la dosis en determinados modelos de xenoinjerto.

Ensayos biológicos

10 Se incubó Met (h) con MOPS 8 mM, pH 7,0, EDTA 0,2 mM, KKKSPGEYVNIIEFG 250 μ M, acetato de Mg 10 mM, [γ -³³P-ATP] (actividad específica de aprox. 500 cpm/pmol, concentración según sea necesario) y compuesto de prueba 0,2 μ M. La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se colocan 10 μ l de la reacción en una alfombrilla filtrante P30 y se lavan tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo. Este ensayo se realiza por Millipore. El experimento se lleva a cabo por duplicado. El valor para la muestra de referencia (DMSO) se fijó en 100%, y los valores para las muestras tratadas con compuesto se expresaron como actividad con respecto a la muestra de referencia.

Tabla 1

Ejemplo	Actividad (referencia) %
1 @0,2 μ M	1
3 @0,2 μ M	6
7 @0,2 μ M	11
9 @0,2 μ M	6
12 @0,2 μ M	15
19 @0,2 μ M	51
20 @0,2 μ M	45
56 @0,2 μ M	2

Análisis de proliferación celular

20 El análisis de proliferación celular se realizó mediante el protocolo de análisis MTS. En resumen, se cultivarán células U87-MG en medio EMEM, se cultivarán células EBC-1 y células SNU-5 en medio MEM, se cultivarán células MKN45, células NCI-H1975 y células NCI-H1993 en medio RPMI1640, se cultivarán células A549 en medio 5a de McCoy. Todas las células se cultivarán en medio enriquecido con 10% de FBS, a la temperatura de 37°C, 5% de CO₂ y 95%

de humedad. Todos los medios de cultivo se comprarán en GIBCO (EE.UU.). Las células se recolectarán respectivamente durante el período de crecimiento logarítmico y se hará el recuento con hemocitómetro. La viabilidad celular es superior al 98% por exclusión con azul tripano. Se ajustan las concentraciones celulares a $2,22 \times 10^5$ o $1,11 \times 10^5$ o $5,56 \times 10^4$ células/ml con el medio respectivo. Se añaden 90 μ l de suspensiones celulares a las placas de 96 pocillos (por triplicado para cada concentración celular), las densidades celulares finales son 2×10^4 o 1×10^4 o 5×10^3 células/pocillo. La densidad de 5×10^3 células/pocillo se utilizará para la primera prueba. La densidad celular apropiada se determinará y ajustará según los resultados de la primera prueba. Al día siguiente, se disuelve el artículo de prueba o los medicamentos positivos con DMSO o PBS como solución madre. Se dispensan 2 μ l de solución de fármaco en 1 ml de medio de cultivo. Se agregan 200 μ l de medio de fármaco en placas de 96 pocillos (por triplicado para cada concentración de fármaco) después de desechar el medio anterior. La concentración final del fármaco será 0, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30 o 100 μ M. Las placas se cultivarán durante otros 7 días y a continuación se cuantificarán mediante un análisis MTS. Se prepara la solución MTS/PMS inmediatamente antes de su uso, se pipetea 20 μ l de la mezcla en cada pocillo de la placa analítica de 96 pocillos que contiene 100 μ l de medio de cultivo. (El volumen de reacción final es de 120 μ l). Se incuba la placa durante 1-4 horas a 37°C en una atmósfera humidificada y 5% de CO₂. Se registra la absorbancia a 490 nm utilizando el espectrofotómetro Victor X5 para microplacas.

Tabla 2

Ejemplo	CI ₅₀ (μ M)						
	U87-MG	EBC-1	MKN45	NCI-H1975	A549	NCI-H1993	SNU5
1	3,4	0,06	0,4	13,0	15,4	0,4	0,9
3	6,3	0,4	6,2	14,6	20,1	1,5	3,1
7	5,1	9,4	6,7	17,8	23,3	4,6	7,8
9	5,5	0,6	1,3	8,3	15,7	7,9	2,9
12	3,8	11,1	11,5	23,2	20,6	9,2	9,3
56	4,7	0,1	1,2	14,3	18,1	0,7	1,7

Modelos tumorales de xenoinjerto

Células A549 de cáncer de pulmón no microcítico humano, células MKN45 de cáncer gástrico humano y células EBC-1 de carcinoma escamoso de pulmón humano se expanden en cultivo, se recolectan y se inyectan por vía subcutánea en el flanco derecho de ratones lampiños BALB/c. El compuesto de prueba se prepara en un vehículo apropiado y se administra por sonda oral cuando se comprueban los tumores (6-10 días después del implante). La respuesta del tumor se determina mediante la medición del volumen del tumor realizada dos veces a la semana durante el curso del tratamiento. La inhibición del volumen tumoral (% de inhibición del crecimiento) se calcula comparando los grupos tratados con el grupo de referencia del vehículo. El peso corporal se toma como una medida general de toxicidad. El compuesto del ejemplo 1 demuestra una excelente actividad antitumoral en estos modelos. Por ejemplo, cuando se administra a 60 y 120 mg/kg (cada día x 24), el ejemplo 1 puede causar 76,6% y 96,7% de inhibición del crecimiento de tumores A549, respectivamente. Cuando se administra a 60 y 120 mg/kg (cada día x 22), el ejemplo 1 puede causar una inhibición del crecimiento de 38,9% y 71,9% de los tumores MKN45, respectivamente. Cuando se administra a 40 y 80 mg/kg (cada día x 17), el ejemplo 1 puede causar una inhibición del crecimiento de 56,5% y 100% de los tumores EBC-1, respectivamente.

La sobreexpresión de c-Met en tumores relacionados con c-Met y modelos de xenoinjerto es una característica común de muchos tumores humanos, incluidos los de pulmón, mama, colorrectal, gástrico, renal, pancreático, cabeza y cuello^(1,2). Las mutaciones activadoras de c-Met en el dominio de cinasa están implicadas como la causa de varios tumores, como el carcinoma papilar hereditario de células renales, el carcinoma hepatocelular infantil y el cáncer gástrico^(3,6). Los inhibidores de c-Met de Pfizer demostraron eficacia antitumoral en muchos tumores de xenoinjerto humanos, incluidos U87MG, GTL16, H441, Caki-1 y PC3⁽⁷⁾.

1. Christinsen, J. G., Burrows, J., y Salgia, R. *Cancer Letters* 225: 1-26, 2005.

2. Birchmeier, C., Birchmeier, W., Gherardi, E., y Vande Woude, G. F. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4: 915-925, 2003.

3. Di Renzo, M. F., Olivero, M., Martone, T. *et al. Oncogene* 19: 1547-1555, 2000.

4. Lee, J. H., Han, S. U., Cho, H. *et al. Oncogene* 19: 4947-4953, 2000.

5. Ma, P. ej. C., Kijima, T., Maulik, G. *et al. Cancer Res.* 63: 6272-6281, 2003. 6. Park, W. S., Dong, S. M., Kim, S. Y. *et al. Cancer Res.* 59: 307-310, 1999.

6. Schmidt, L., Duh, F. M., Chen, F., *et al. Nat. Genet.* 16: 68-73, 1997.

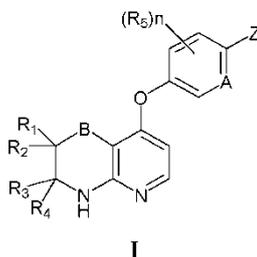
5 7. Zou, H. Y., Li, Qiuhua., Lee, J. H., *et al. Cancer Res.* 67: 4408-4417, 2007.

10 Los compuestos de la presente invención se formulan preferiblemente como composiciones farmacéuticas administradas por una variedad de vías. De la manera más preferible, dichas composiciones son para administración oral. Dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos para preparar los mismos son bien conocidos en la técnica. Véase, p. ej., REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, *et al.*, eds., 19^a ed., Mack Publishing Co., 1995). Los compuestos de fórmula I son generalmente eficaces en un amplio intervalo de dosis.

15 Por ejemplo, las dosis diarias normalmente están comprendidas dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de dosis diaria total, preferiblemente de 1 mg a 150 mg de dosis diaria total, más preferiblemente de 1 mg a 50 mg de dosis diaria total. En algunos casos, las cantidades de dosis por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores. El intervalo de dosificación anterior no pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera. Debe entenderse que la cantidad del compuesto realmente administrado la determinará un
20 médico, a la luz de las circunstancias oportunas, incluida la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos reales administrados, la edad, el peso y la respuesta de cada paciente y la gravedad de los síntomas del paciente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



en donde,

5 B no está o es, O, S, OCH₂ o SCH₂;

R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o carbamoilo, o

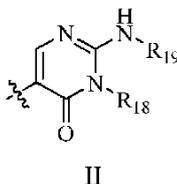
o R₁ y R₂ a la vez, o R₃ y R₄ a la vez, forman =O;

A es N o CH;

10 n es 0, 1, 2 o 3;

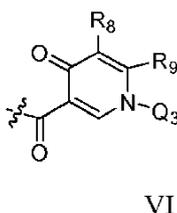
cada R₅ es independientemente halógeno, o alquilo C₁₋₆,

Z es NHR₆ o de fórmula II:



15 en donde R₁₈ y R₁₉ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido o arilo C₆₋₈ sustituido o no sustituido;

R₆ tiene la fórmula VI:



en donde:

Q₃ es hidrógeno;

20 R₈ es hidrógeno, o fenil sustituido con halógeno; y

R₉ es hidrógeno.

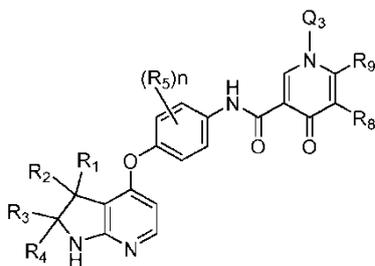
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R₁, R₂, R₃ and R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido or carbamoilo; o

R₁ y R₂ a la vez, o R₃ y R₄ a la vez, forman =O.

25 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, F o metilo; o

R₁ y R₂ a la vez, o R₃ y R₄ a la vez, forman =O.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 forman todos hidrógeno.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R_1 y R_2 a la vez, o R_3 y R_4 a la vez, forman =O.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde n es 0 o 1.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_5 es halógeno o alquilo C_{1-4} .
- 5 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_5 es F o metilo.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde B falta o es O.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde A es CH.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde Z tiene la fórmula II; R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, o arilo C_{6-8} sustituido o no sustituido.
- 10 12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde Z tiene la fórmula II; R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o fenilo sustituido con halógeno.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde Z tiene la fórmula II; R_{18} es metilo y R_{19} es fenilo sustituido con F en la posición para.
14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula VIII:



VIII

- 15 en donde,
- R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno; o alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido; o R_1 y R_2 a la vez, o R_3 y R_4 a la vez, forman =O;
- cada R_5 es independientemente halógeno, o alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido;
- 20 n es 0 o 1;
- Q_3 es hidrógeno; y
- R_8 es hidrógeno o fenilo sustituido con halógeno; y
- R_9 es hidrógeno.
15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno; o R_1 y R_2 a la vez, o R_3 y R_4 a la vez, forman =O.
- 25 16. El compuesto de la reivindicación 14 o 15, en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno.
17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en donde R_1 y R_2 son cada uno F; y R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno.
- 30 18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en donde R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno; y R_3 y R_4 son cada uno F.
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno.
20. El compuesto de la reivindicación 14 o 15, en donde R_1 y R_2 a la vez forman =O.
21. El compuesto de la reivindicación 14 o 15, en donde R_3 y R_4 a la vez forman =O.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14-21, en donde R₅ es halógeno.
23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14-22, en donde R₅ es F.
24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14-23, en donde R₈ es fenil sustituido con halógeno en la posición para.
- 5 25. El compuesto de la reivindicación 24, en donde R₈ es fenil sustituido con F en la posición para.
26. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es
 N-(4-(2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
 N-(3-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 10 N-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
 N-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
 N-(3-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 8-(6-(2-(4-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)piridin-3-iloxi)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
 5-(5-(2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-(4-fluorofenilamino)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona;
 N-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 20 [4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico;
 [4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
 5-[5-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- 25 5-[5-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
 [4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-3-fluorofenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
 [4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-8-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 30 5-[5-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-piridin-2-il]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico ácido [4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazm-8-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del;
- 35 [4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
 [4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 40 [3-fluoro-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
 [3-fluoro-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amina del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 45 2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-5-[5-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-piridin-2-il]-3H-pirimidin-4-ona;

- [4-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-1,9-diaza-benzociclohepten-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- N-(4-(3,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepin-9-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 [4-(3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- N-(4-(2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 10 N-(3-fluoro-4-(2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 8-(2-fluoro-4-(5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-carboxamida;
- N-(4-(2-(aziridin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-8-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida; o
- 15 N-(3-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida.
27. Un compuesto como se muestra a continuación o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:
- N-(4-(3',4'-dihidrospiro[ciclopropano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazin]-8'-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida; o
- 20 N-(3-fluoro-4-(2'-oxo-1',2'-dihidrospiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-4'-iloxi)fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida.
28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
29. La composición farmacéutica según la reivindicación 28, en donde, dicho compuesto en una relación en peso a dicho excipiente está comprendida en el intervalo entre 0,0001 y 10.
30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 o la composición de la reivindicación 28 o 29 para su uso como medicamento.
31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 o la composición de la reivindicación 28 o 29 para su uso en el tratamiento, prevención o retardo de la aparición o evolución en, el cáncer, metástasis de cáncer, enfermedad cardiovascular, un trastorno inmunológico o un trastorno ocular.
- 30
32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 o la composición de la reivindicación 28 o 29 o para su uso como inhibidor de c-Met en el tratamiento de una enfermedad mediada por una proteína cinasa.
33. El compuesto para uso de la reivindicación 32, en donde dicha proteína cinasa es KDR, Tie-2, Flt3, FGFR3, Abl, Aurora A, c-Src, IGF-IR, ALK, c-MET, RON, PAK1, PAK2 o TAK1.
- 35 34. El compuesto para uso de la reivindicación 31, en donde el cáncer es un tumor sólido, un sarcoma, un fibrosarcoma, un osteoma, un melanoma, un retinoblastoma, un rabdomiosarcoma, un glioblastoma, un neuroblastoma, un teratocarcinoma, un tumor maligno hematopoyético, una ascitis maligna, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, carcinoma hereditario de células renales papilares, carcinoma hepatocelular infantil o cáncer gástrico.

40