

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 525**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4709** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 19/00** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2016 PCT/CN2016/105012**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.04.2018 WO18064852**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2016 E 16918185 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 3421038**

54 Título: **Compuestos de naftiridina, combinaciones médicas y uso de las mismas**

30 Prioridad:

**09.10.2016 CN 201610880102**

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

**28.09.2020**

73 Titular/es:

**SHIJIAZHUANG NO. 4 PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
No. 288, Zhujiang Road, High-tech Industrial Development, Shijiazhuang  
Hebei, CN**

72 Inventor/es:

**HUANG, WEI**

74 Agente/Representante:

**GARCÍA PEIRO, Ana Adela**

ES 2 784 525 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de naftiridina, combinaciones médicas y uso de las mismas

## I Campo técnico

- 5 Esta invención abarca el campo de la biomedicina, específicamente el de los compuestos de naftiridina. Esta invención incluye también estos compuestos de naftiridina como inhibidores de la proteína quinasa.

## II Técnica anterior

10 Las proteínas quinasas son la familia genética más grande en cuanto a células eucarióticas. Éstas juegan roles de regulación esenciales en múltiples procesos celulares, tal como: proliferación celular, muerte celular, proceso del ciclo celular, diferenciación, supervivencia celular, etc. Las proteínas Tirosina Quinasas (PTKs) son la categoría más importante entre la familia de proteínas quinasas. Las PTKs juegan un papel importante en el mecanismo de transducción de señalización de células normales. Su expresión anormal puede causar muchas enfermedades, especialmente tumorigénesis, por lo que inhibir la sobreexpresión de las tirosina quinasas para restablecer el equilibrio fisiológico se convertirá en un nuevo régimen terapéutico.

15 En los últimos 10 años, se han desarrollado con éxito varios fármacos innovadores anti tumor en base a la vía de señalización de las tirosina quinasas. Además, los inhibidores de las tirosina quinasas (TKIs) tienen características tales como ser moléculas pequeñas, oralmente eficaces y de buena tolerancia, por lo que han sido aprobadas para el tratamiento de múltiples tumores, tales como: cáncer de pulmón, cáncer de pecho, carcinoma renal, cáncer de páncreas, cáncer gastrointestinal, leucemia crónica, etc.

20 Cada vez más investigación básica y estudios clínicos demuestran que: el tumor es una enfermedad afectada por múltiples factores y señales, y su patogénesis es muy complicada (Giamas G., Man Y. L., Hirner H. Bischof J. Kramer K, Khan K, Ahmed SS, Stebbing J, Knippschild U. Quinasas como objetivos en el tratamiento de tumores sólidos. *Cell Signal* 2010, 22(7), 984-1002). Los multi-inhibidores de quinasa pueden inhibir o bloquear varias vías de transducción de señales decrecimiento celular, por lo que ya han sido el foco de tratamiento tumoral y de desarrollo de la nueva medicina.

El c-Met es un miembro importante de la familia de la tirosina quinasa, el cual pertenece a un receptor de tirosina quinasas (RTK). El c-Met fue considerado inicialmente como una proteína de fusión oncogénica (TRP-MET); sin embargo, se ha demostrado ahora que el c-Met es un receptor de tirosina quinasas codificado por el proto oncogén *MET*. Este es el único receptor de alta afinidad del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). Durante el inicio y el desarrollo de los tumores, especialmente de aquellos con potencial de invasión y de metástasis, la vía de señalización de HGF/c-Met juega un papel esencial. Las células tumorales pueden estimular fibroblastos adyacentes para secretar HGF mediante la liberación de citoquinas tales como IL-1, FGF-2 y PDGF. Algunas células tumorales pueden mostrar sobreexpresión tanto de c-Met como de HGF a través de la vía autocrina. La sobreexpresión de c-Met puede ser observada en el hepatoma humano, el colangiocarcinoma, el cáncer pancreático, el cáncer de pulmón, el cáncer de tiroides, la intersticialoma pleural, etc. En el caso de tumor metastático, la vía de señalización de HGF/c-Met puede tener influencia en la adhesión de la célula tumoral, fomentar la degradación de la matriz extracelular, inducir angiogénesis, y facilitar la proliferación celular. Usar la vía de señalización de HGF/c-Met como objetivo, es relativamente fácil para realizar interferencia simultánea de múltiples vías. Una vez que la vía de señalización de HGF/c-Met que muestra activación anormal y sobreexpresión ha sido bloqueada en células tumorales, las células tumorales ejercerán una serie de cambios incluyendo morfología celular alterada, proliferación más lenta, tumorigenicidad más baja, y capacidad de invasión disminuida. (El oncogén MET conduce un programa genético que vincula el cáncer con la hemostasia. *Nature* 2005, 434, 396-400; Desarrollo de fármacos de inhibición de MET: dirigir adicción y conveniencia oncogénicas. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008, 7, 504-516; Dirigir el receptor de tirosina quinasa MET en cáncer: inhibidores de molécula pequeña y avances clínicos. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 4427-4453).

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es el más eficaz y específico entre todos los factores pro-angiogénicos que han sido encontrados hasta ahora. El VEGF puede regular procesos tales como génesis vascular, angiogénesis y migración vascular, muestra sobreexpresión en muchos tumores malignos, y está relacionado de forma muy cercana con el crecimiento, la metástasis y el pronóstico. Las VEGFRs son glicoproteínas transmembrana de tirosina quinasa. La VEGFR puede incluir 3 receptores, a saber VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) y VEGFR-3 (Flt-4). La VEGFR-2 es una glicoproteína específica y tiene un peso molecular relativo de 210000-230000. Ésta existe principalmente en células endoteliales vasculares y en células madre hemopoyéticas. Ésta puede enlazar con VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D y VEGF-E, y regular principalmente la reacción fisiológica del VEGF en células endoteliales vasculares, incluyendo permeabilidad, proliferación y migración, por lo que es un transductor de señalización clave en procesos angiogénicos fisiológicos y patológicos. La VEGFR-2 ejerce sobreexpresión en el caso del cáncer de ovarios, cáncer de tiroides, melanoma y meduloblastoma, y alimenta a grandes mayorías de tejidos tumorales con nutrientes mediante la regulación del sistema vascular del tumor (incluyendo la sangre y el líquido linfático). Adicionalmente, el nivel de expresión de la VEGFR-2 en tumores tales

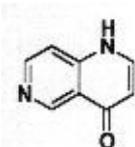
como cáncer intestinal maligno, cáncer de pulmón y cáncer de pecho, es también significativamente más alto que en el tejido no tumoral. Algunas medicinas pueden estar dirigidas a respuesta de señalización de VEGFR. Tanto si se proporcionan por sí solas como en combinación con otras quimioterapias, éstas son eficaces para pacientes con tumor maligno avanzado. (Una descripción general de los inhibidores de molécula pequeña de señalización de VEGFR. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2009**, 6, 569-579); Principios y mecanismos de normalización de vasos para cáncer y otras enfermedades angiogénicas. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2011**, 10, 417-427; Receptores de Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF): Fármacos y Nuevos Inhibidores. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 10797 – 10822).

El Ax1 quinasa es un miembro de la familia de la tirosina quinasa del receptor TAM, que al enlazar con el ligando Gas6 puede activar Ax1, iniciar así su vía de transducción de señalización corriente abajo, y ser una parte en procesos tales como crecimiento, migración, agregación y apoptosis celular. Un estudio reciente muestra que la Ax1 quinasa ejerce sobreexpresión o activación en muchos cánceres, especialmente en celular cancerígenas que desarrollan resistencia tras la quimioterapia y en el inhibidor de tirosina quinasa (TKI) del receptor, la sobreexpresión de Ax1 es muy significativa, y esta es una causa importante de desarrollo de resistencia. Por lo tanto, el inhibidor de Ax1 quinasa es un nuevo régimen para tratar el cáncer. (Ax1 Quinasa como Objetivo Clave para Oncología: Enfoque sobre Inhibidores de Molécula Pequeña. *Mol. Cancer Ther.* **2014**, 13, 2141-2148).

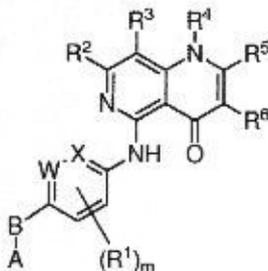
RET es un receptor de tirosina quinasa que, como molécula de superficie de la célula, puede convertir la señal para crecimiento y diferenciación celular. RET juega un importante papel en el desarrollo de cresta neural. Además, debido a la reorganización de la citogenética, la carcinogenicidad puede ser activada tanto *in vivo* como *in vitro*. La mutación causada por el gen RET está relacionada con neoplasia endocrina múltiple, megacolon congénito, y carcinoma medular de tiroides. La mutación con función RET incrementada puede causar: carcinoma medular de tiroides, principio de neoplasia endocrina múltiple (tipos 2A y 2B), cromafinoma, e hiperplasia paratiroidal. La reorganización RET ocurre también frecuentemente en cáncer de pulmón de célula no pequeña, y está relacionado cercanamente con el inicio y desarrollo del cáncer de pulmón. (Desarrollo de inhibidores de quinasa RET para terapia dirigida contra el cáncer. *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 162-175).

Otras condiciones patológicas relacionadas con las proteínas quinasas incluyen psoriasis, cirrosis hepática, diabetes mellitus, angiogénesis, reestenosis, enfermedades oftálmicas, artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias, enfermedad mediada inmunológicamente, enfermedades cardiovasculares tal como arterioesclerosis, y muchas enfermedades renales.

Los derivados de naftiridina tienen bioactividades de amplio espectro, y aplicaciones importantes en el campo farmacéutico. En los últimos años, muchas pequeñas moléculas portadoras de andamios de naftiridina han sido usadas ampliamente como inhibidores de la proteína quinasa en el tratamiento de muchas enfermedades relacionadas con la actividad anormal de la quinasa, tal como tumor, psoriasis, cirrosis hepática, diabetes mellitus, angiogénesis, enfermedades oftálmicas, artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias, enfermedad mediada inmunológicamente, enfermedades cardiovasculares tal como arterioesclerosis, y muchas enfermedades renales. En donde, las 2,7-naftiridinas (documentos WO2013033981, WO0192256, WO0242264), 1,5-naftiridinas (documento WO2006106046), 1,6-naftiridinas (documentos WO2007060028, WO2010037249, WO2010088177), 2,6-naftiridinas (documento WO2008122614), naftiridinas heterocíclicas fusionadas (documentos WO2009148887, WO2009148916), 2,7-naftiridinonas (documentos WO2008109613, WO2009097287, WO2013033981) y 1,8-naftiridinonas (documento WO2010002779), son también usadas como inhibidores de la proteína quinasa.



Las 1,6-naftiridinas-1(2H)-cetonas son compuestos de naftiridina importantes, con una fórmula molecular de  $C_8H_6N_2O$ , y un peso molecular de 146,1, y tienen una estructura química como la mostrada con anterioridad.



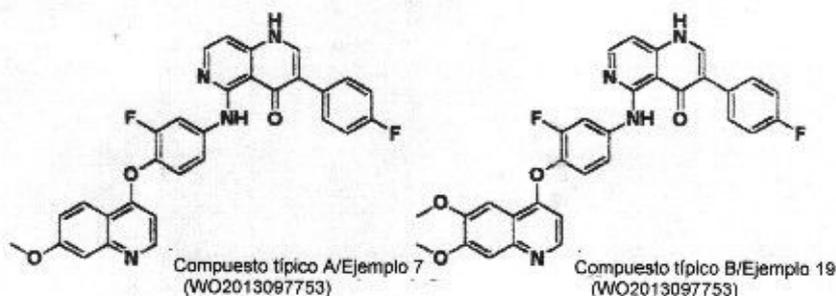
Fórmula general de compuestos revelados por el documento WO2013097753

Las 1,6-naftiridinas-1(2H)-cetonas raramente han sido mencionadas para ser usadas como inhibidores terapéuticos de la proteína quinasa, y solamente la patente WO2013097753 (y la correspondiente CN 103 183 674) ha puesto de relieve una categoría de 1,6-naftiridinas-1(2H)-cetonas como inhibidor de quinasa c-Met. Esta patente está enfocada a una serie de compuestos cuyo bloque A se ha sustituido por quinazolina. Sin embargo, el análisis de las características estructurales de algunos inhibidores de quinasa comerciales muestra, cuando el bloque A es un anillo de quinolina, que el potencial farmacéutico de los compuestos es más alto. Por lo tanto, la presente invención pretende desarrollar naftiridinas con más tipos estructurales, y mejor actividad de inhibición de quinasa y eficacia contra enfermedades.

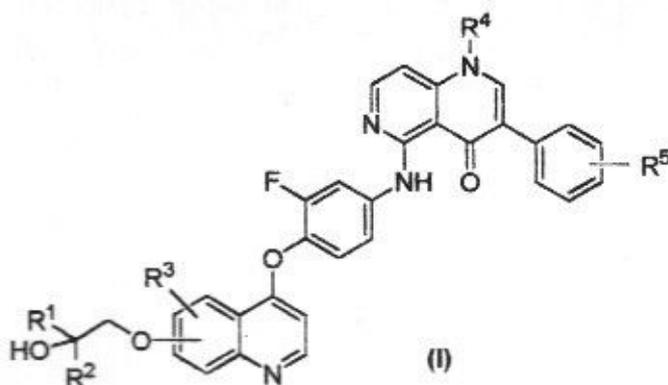
### III Contenido de la invención

10 La presente invención está dirigida a proporcionar un nuevo tipo de compuestos de naftiridina, los cuales están destinados al tratamiento de tumores.

A través de muchos estudios científicos, el inventor preparó compuestos de naftiridina con la estructura que se muestra en la Fórmula (I) y encontró que los compuestos de naftiridina ejercen una excelente actividad inhibidora sobre c-Met y VEGFR-2, que es significativamente mejor que la revelada por los compuestos típicos A y B de la patente WO2013097753. De manera más importante, la actividad anti-tumor in vivo de esos compuestos de naftiridina también es significativamente superior a la del compuesto típico A, por lo que éstos demuestran mejor eficacia contra el tumor.



20 Se describen compuestos como los mostrados por la Fórmula (I), o sus estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, óxidos de nitrógeno, hidratos, solvatos, metabolitos, sales farmacéuticamente aceptables o sus profármacos:



En donde:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se eligen a partir de H y C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo;

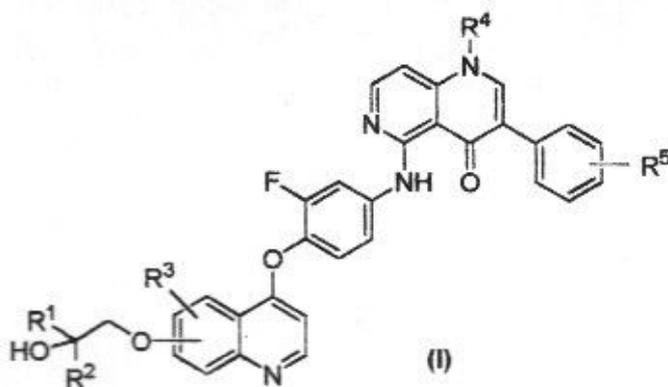
25 R<sup>3</sup> se elige a partir de H y C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcoxilo;

R<sup>4</sup> se elige a partir de H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, mono-cicloalquilo de carbono completo con 3 a 8 miembros, grupo heterocíclico con 3 a 8 miembros, en donde C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, mono-cicloalquilo de carbono completo con 3 a 8 átomos de carbono y el grupo heterocíclico con 3 a 8 miembros, están además opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, grupo heterocíclico con 3 a 8 miembros, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> heteroarilo o hidroxilo;

30

R<sup>5</sup> se elige a partir de H, F, Cl, Br, I, CN, C<sub>1-3</sub> alquilo, o C<sub>1-3</sub> haloalquilo.

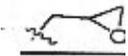
La presente invención abarca compuestos tales como los de la Fórmula (I):

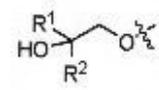


o sus estereoisómeros, isómero geométricos, tautómeros, óxidos de nitrógeno, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se eligen a partir de H y C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no pueden ser hidrógeno simultáneamente;

5 R<sup>3</sup> se elige a partir de H y C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcoxilo;

R<sup>4</sup> se elige a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, , 2-metoxietilo, 2-hidroxietilo o benzilo;

R<sup>5</sup> se elige a partir de H, F, Cl, Br, I, CN, C<sub>1-3</sub> alquilo, o C<sub>1-3</sub> haloalquilo, en donde, , y R<sup>3</sup> están situados en 6- y 7- del anillo quinolil, o 7- y 6- del anillo quinolil, respectivamente.

10 Alquilo representa hidrocarbónico saturado lineal o ramificado, con un cierto número de átomos de carbono, y ya sea sustituido o no. El alquilo de la presente invención tiene normalmente 1-6 átomos de carbono, con preferencia 1-4 átomos de carbono, y más preferiblemente 1-3 átomos de carbono. El alquilo típico incluye, aunque sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, 1,2-dimetil butilo, y 2,3-dimetil butilo.

15 Alquilideno representa a sí mismo o a parte de otro sustituyente, es decir, un alquil dimetilo lineal saturado o insaturado con dos centros de grupo terminales monovalentes, que se obtiene eliminando un átomo de hidrógeno en cada uno de dos carbonos terminales del alquilo, alquenoileno o alquinoileno lineal padre. Un alquilideno típico incluye, aunque sin limitación, metileno, etilideno, vinilideno, etinileno, propilideno, butilideno, etc.

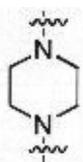
20 Alcoxilo representa -O-alquilo, en donde alquilo es según se define en la presente memoria. Típicamente es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, con preferencia C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcoxilo, incluyendo, aunque sin limitación, metoxilo y etoxilo.

Halógeno o grupo halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor, cloro y bromo. C<sub>1-3</sub> alquilogeno representa alquilo con uno o más hidrógeno(s) sustituido(s) por halógeno, preferiblemente uno, dos o tres grupo(s) halógeno.

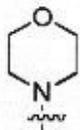
25 Mono-cicloalquilo de carbono completo con 3 a 8 miembros incluye, aunque sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

30 Grupo heterocíclico representa un anillo simple o un anillo fusionado que contiene uno o más heteroátomo(s) tales como N, O o S. Éste es típicamente un grupo heterocíclico con 3 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomo(s) tales como N, O o S, con preferencia un grupo heterocíclico con 3 a 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos tales como N, O o S, por ejemplo epoxipropano, epoxibutano, un subgrupo de piperazidina, morfolino, un subgrupo de piperidina, pirolidina, y derivados de los mismos.

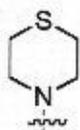
El grupo de piperazidina representa un grupo con la siguiente estructura química:



El morfolino representa un grupo con la siguiente estructura química:

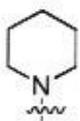


El grupo de tiomorfolina representa un grupo con la siguiente estructura química:



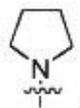
5

Piperidinilo representa un grupo con la siguiente estructura química:



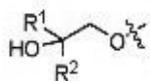
10

Pirrolidilo representa un grupo con la siguiente estructura química:



“Arilo” representa un anillo simple de carbono completo o un grupo policíclico fusionado con 6-10 átomos de carbono y sistema de electrones  $\pi$  completamente conjugado. “Arilo” incluye benceno, naftalina, etc., y arilo puede ser sustituido o no.

- 15 “Heteroarilo” representa un anillo simple o un grupo policíclico fusionado con 5 a 10 átomos cíclicos, que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos cíclicos elegidos a partir de N, O o S. El átomo restante es C. Adicionalmente, tiene un sistema de electrones  $\pi$  completamente conjugado. Heteroarilo incluye, aunque sin limitación, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, pirazol, triazol, piridina, piridona, pirimidina, pirazina, piridazina, indol, indazol, azindol, benzimidazol, indolina, molindona, quinolina, isoquinolina, quinazolina, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, tienopiridina, tienopirimidina, etc. Ejemplos preferidos de tales grupos son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, pirazol, triazol, piridina, piridona, pirimidina, indol, molindona y quinolina.
- 20



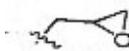
En un esquema preferible,  $R^1$  y  $R^2$  están situados en 6- y 7- del anillo quinolil, o en 7- y 6- del anillo quinolil, respectivamente.

- 25 De forma más preferible,  $R^1$  y  $R^2$  se eligen a partir de H,  $C_1$ - $C_3$  alquilo, y  $R^1$  y  $R^2$  no pueden ser ambos simultáneamente H.

De forma más preferible,  $R^1$  y  $R^2$  son metilo.  $R^3$  se elige a partir de H y metoxilo.

En un esquema preferido de la presente divulgación,  $R^4$  se elige a partir de H,  $C_1$ - $C_6$  alquilo, mono-cicloalquilo de carbono completo con 3 a 8 miembros,  $C_1$  -  $C_6$  alquilideno sustituido por un grupo heteroalíclico con 3 a 8 miembros,  $C_1$ - $C_6$  alcoxilo-  $C_1$ - $C_6$  alquilideno, o  $C_6$ - $C_{10}$  aril-  $C_1$ - $C_6$  alquilideno.

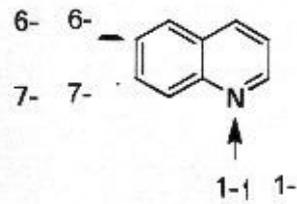
- 30 Más preferiblemente, como parte de la invención,  $R^4$  se elige a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo,



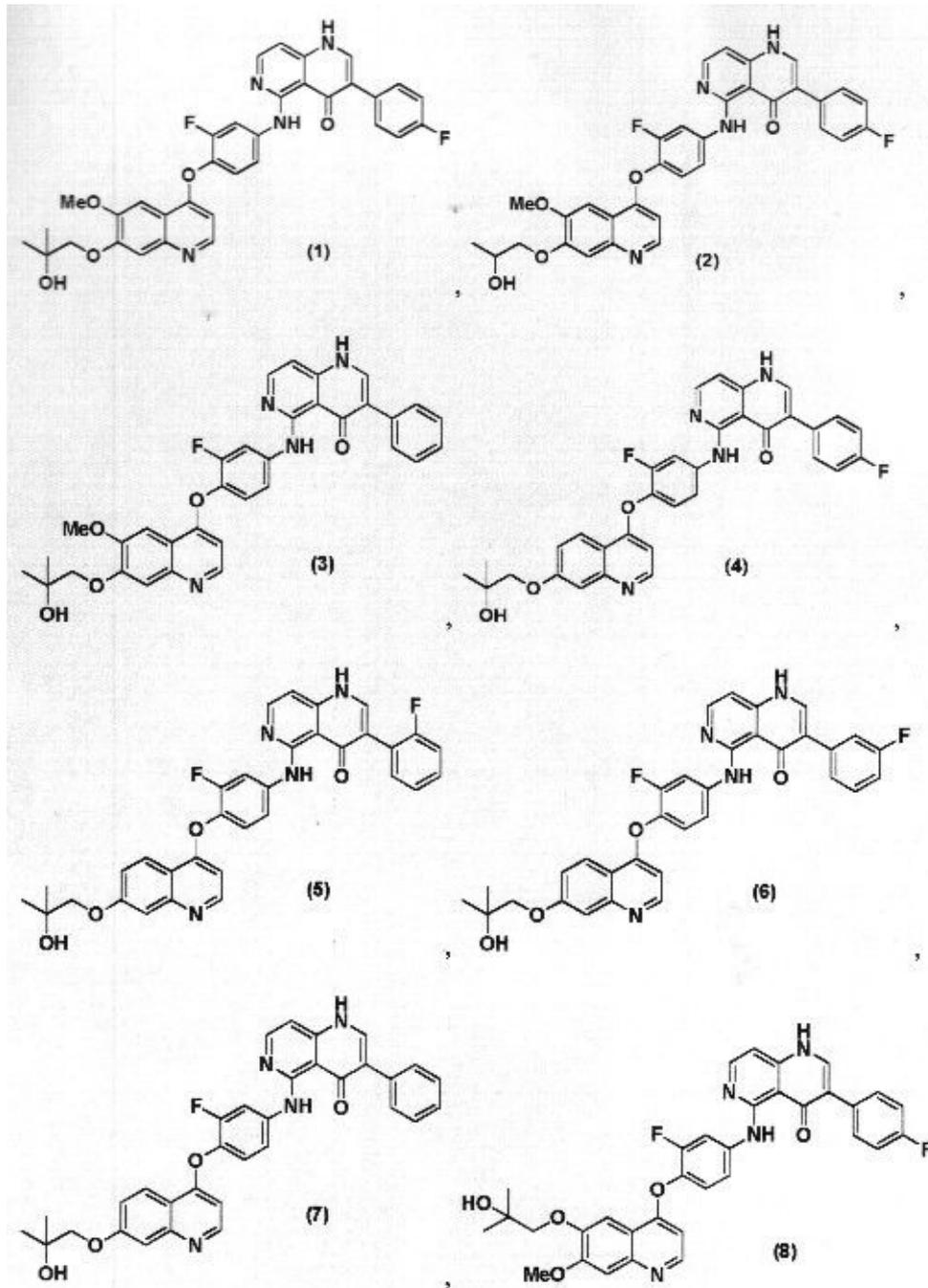
ciclopropilo, 2-metoxietilo, 2-hidroxietilo o benzilo.

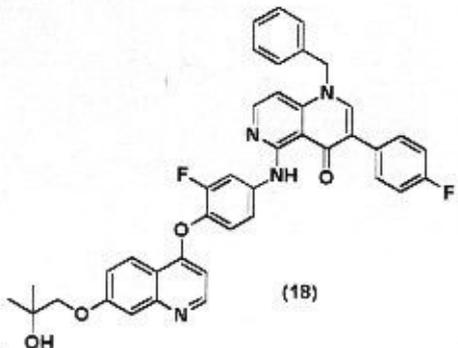
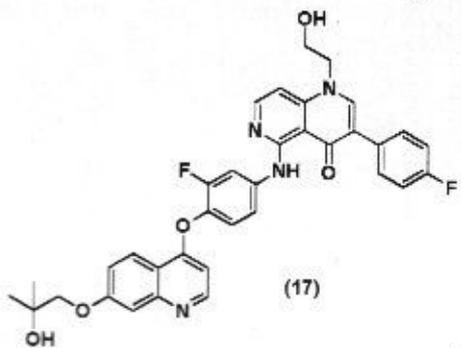
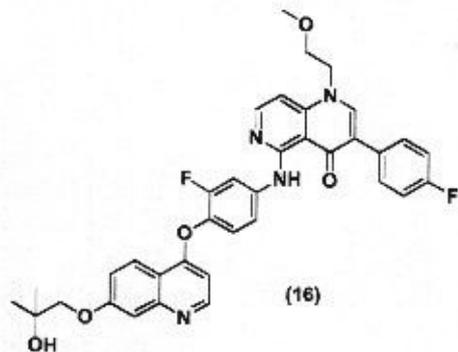
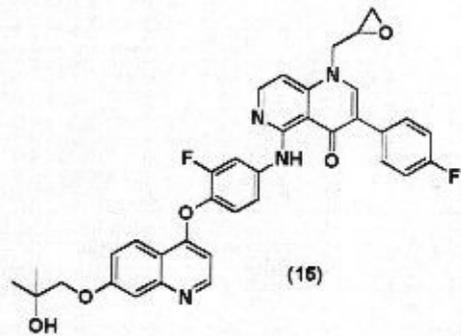
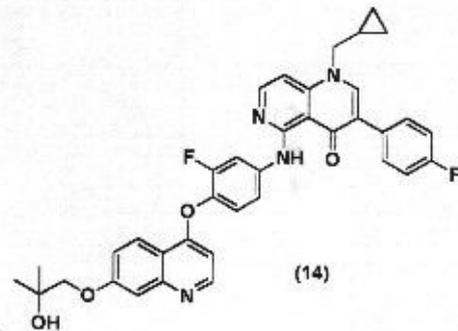
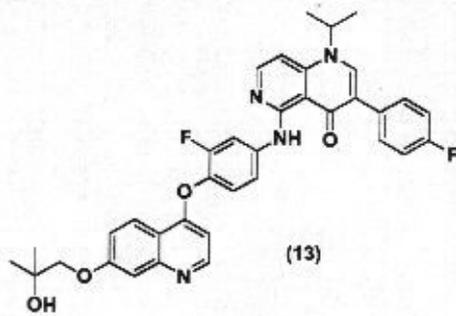
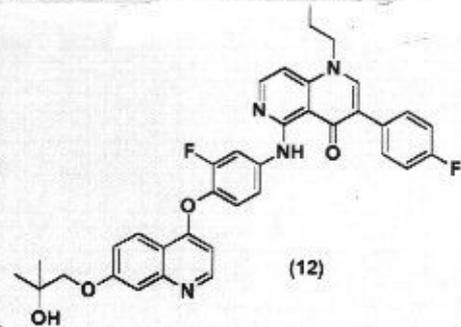
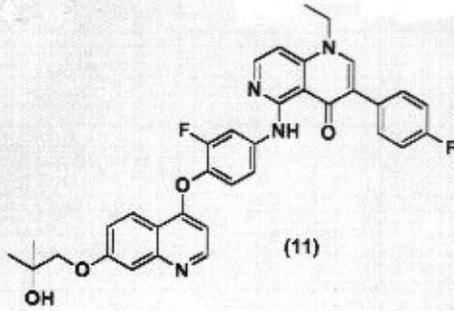
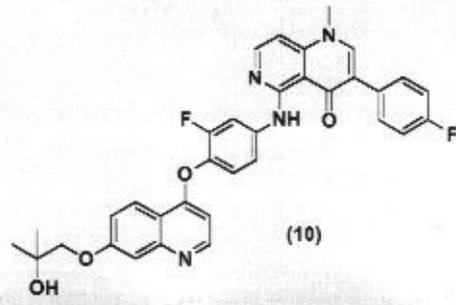
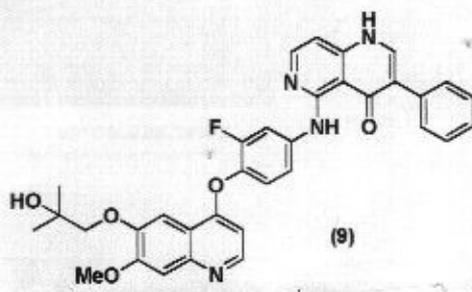
En un esquema preferible,  $R^5$  se elige a partir de H, F, Cl, Br, I o CN; más preferiblemente,  $R^5$  se elige a partir de H, F, Cl o Br.

6- y 7- del quinolil significan las posiciones de sustitución indicadas como sigue:



La presente invención incluye, aunque sin limitación, uno de los siguientes compuestos, o sus estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, óxidos de nitrógeno, hidratos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables.





La invención incluye también el uso de los compuestos de la presente invención y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, es decir, el uso en la fabricación de productos médicos contra enfermedades mediadas por angiogénesis aguda y crónica, incluyendo los que se describen en la presente invención. También incluye el uso de los compuestos de la presente invención en la producción de fármacos anti tumor. Los compuestos de la presente invención se usan también para fabricar un producto médico, que está destinado a aliviar, evitar o controlar enfermedades mediadas por c-Met, VEGFR-2, Ax1 o RET. La presente invención incluye combinaciones médicas que requieren dosis terapéuticas de compuestos representados por la Fórmula (I) combinados con al menos un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención incluye también compuesto de la Fórmula (I) para su uso en un régimen que está destinado a tratar pacientes con enfermedades medidas por angiogénesis, o los métodos que son sensibles a tales enfermedades. Tales métodos incluyen tratar pacientes con dosis terapéuticas de compuestos representados por la Fórmula (I).

A menos que se especifique lo contrario, todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, óxidos de nitrógeno, hidratos y solvatos de los compuestos de la presente invención, caen dentro del alcance de la presente invención. Específicamente, las sales son sales farmacéuticamente aceptables. El término "farmacéuticamente aceptable" significa que la sustancia o los compuestos deben ser apropiados química y toxicológicamente, y que están relacionados con otros ingredientes de la composición y con los mamíferos a los que van destinados. Si los compuestos de la presente invención son alcalinos, entonces las sales deseables pueden ser preparadas mediante cualquier método apropiado descrito en la bibliografía, por ejemplo, usando un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y así sucesivamente, o usando un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido hidroxiaacético y ácido salicílico; ácido de piranosa, tal como ácido glucurónico y ácido galacturónico; ácido  $\alpha$ -hidroxi, tal como ácido cítrico y ácido tartárico; aminoácidos, tal como ácido aspártico y ácido glutámico; ácido aromático, tal como ácido benzoico y ácido cinámico; ácido sulfónico, tal como ácido paratoluenosulfónico, ácido etanosulfónico, y así sucesivamente. Si los compuestos de la presente invención son acídicos, entonces las sales deseables pueden ser preparadas mediante métodos apropiados, por ejemplo, usando un álcali inorgánico u orgánico, tal como amina (amina primaria, amina secundaria, amina terciaria), hidróxidos de metales alcalinos o alcalino térreos, y así sucesivamente. Las sales apropiadas incluyen, aunque sin limitación, sales orgánicas obtenidas a partir de aminoácidos tales como glicolamina y arginina; aminas, tales como amina primaria, amina secundaria y amina terciaria; y, aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazidina, y sales inorgánicas preparadas usando sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Combinación, preparación y administración de los compuestos de la presente invención:

Adicionalmente, las combinaciones médicas de la presente invención se caracterizan por incluir compuestos de la Fórmula (I), compuestos relacionados en la presente invención, o compuestos de los ejemplos 1-18, y portadores, ayudas o vehículos farmacéuticamente aceptables. La cantidad de compuestos en las combinaciones de la presente invención muestra inhibición efectiva y detectable de las proteínas quinasas en muestras biológicas o en pacientes.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre o crear derivados propios y farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con la presente invención, los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de ésteres, o cualesquiera otros aductos o derivados que puedan ser proporcionados indirecta o directamente de acuerdo con la necesidad de los pacientes, y compuestos descritos en otras partes de la presente invención, o residuos de los mismos. Se describen metabolitos y profármacos de compuestos de la invención.

Según se describe en la presente invención, las combinaciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen además portadores, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como los usados por la presente invención, incluyendo cualquier solvente, diluyente u otro vehículo líquido, dispersante o agente de suspensión, surfactante, agente isotonicante, espesante, emulsificante, conservante, ligante sólido o lubricante, y así sucesivamente, aplicables bajo todas las formas de dosificación objetivo. Tales como las que se describen a continuación: En Remington: La Ciencia y Práctica de Farmacia, 21ª edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, y Enciclopedia de Tecnología Farmacéutica, eds. J. Swarbrick y J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York. Esta publicación muestra que se pueden usar diversos portadores para la preparación de combinaciones farmacéuticamente aceptables, y sus métodos de preparación bien conocidos. Salvo para algún portador convencional que sea incompatible con los compuestos de la presente invención, por ejemplo que ocurra cualquier efecto biológico adverso, o que ocurra interacción con cualquier otro componente de las combinaciones farmacéuticamente aceptables en sentido adverso, también se consideran sus usos en la presente invención.

Uso de los compuestos y combinaciones de la presente invención:

Las combinaciones médicas de la presente invención se caracterizan por contener compuestos como los indicados por la Fórmula (I) o compuestos relacionados en la presente invención, y portadores, ayudas o vehículos farmacéuticamente aceptables. La cantidad de los compuestos en las combinaciones de presente invención muestra

inhibición efectiva y detectable de actividades de las proteínas quinasas, tales como c-Met, VEGFR-2, Ax1 o RET. Los compuestos de la presente invención o las combinaciones de los mismos se podrán usar como fármacos anti tumor para tratar pacientes o para aliviar efectos adversos de respuesta a señales tales como c-Met, VEGFR-2, Ax1 o RET.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden ser usados, aunque sin limitación, para la prevención o el tratamiento de proliferación de trastornos entre pacientes, mediante el suministro de una dosis efectiva de los compuestos de la presente invención o de sus combinaciones, especialmente contra el cáncer metastático, la aterosclerosis, y la fibrosis pulmonar.

- 10 Los compuestos de la presente invención pueden ser usados para tratar tumores incluyendo el cáncer y el cáncer metastático, incluyendo específicamente, aunque sin limitación, cánceres tales como carcinoma de la vejiga urinaria, cáncer de pecho, carcinoma de colon, carcino renal, hepatoma, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña), carcinoma esofágico, carcinoma de la vesícula, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de la cervix, cáncer de tiroides, carcinoma prostático, y carcinoma cutáneo (incluyendo carcinoma escamoso); cáncer hematopoyético del sistema linfático (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas, y linfoma de Bunkitt); cáncer hematopoyético del sistema de médula ósea (incluyendo leucemia granulocítica mielode aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumor mesenquimal (incluyendo fibrosarcoma y rabdosarcoma, y otros tumores carnosos, tal como de tejido blando y cartilago); tumor del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, neurospongioma y neurilemmoma);
- 20 y otros tumores (incluyendo melanoma, espermcitoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, keratocanthoma, carcinoma folicular de tiroides, y sarcoma de Kaposi).

- 25 Los compuestos de la presente invención pueden ser usados también para tratar enfermedades oftálmicas tales como rechazo de injerto córneo, neovascularización oftálmica, neovascularización córnea incluyendo trauma o neovascularización tras infección; retinopatía diabética; síndrome de Terry, y glaucoma neovascular; isquemia retinal; hemorragia vítrea; trastornos ulcerativos tales como úlcera gástrica; condiciones patológicas pero no malignas, tal como hematoma, incluyendo hemagioendotelioma infantil, angiofibroma de nasofaringe y necrosis vascular; trastornos del sistema reproductivo femenino tal como mulleriosis. Estos compuestos están también destinados a tratar hydnocus y condiciones con excesiva permeabilidad vascular. Los compuestos de la presente invención pueden ser usados para gestionar condiciones relacionadas con diabetes, tal como retinopatía diabética y microangiopatía. Los compuestos de la presente invención están destinados también a un flujo sanguíneo reducido entre pacientes de cáncer. Los compuestos de la presente invención pueden beneficiar también a pacientes con respecto a metástasis tumoral reducida.
- 30

- 35 Además de los beneficios para el tratamiento humano, los compuestos de la presente invención pueden ser usados también para tratar mascotas en el área veterinaria, especies importadas y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, etcétera. Otros ejemplos de animales incluyen caballos, perros y gatos. En ese caso, los compuestos de la presente invención incluyen derivados farmacéuticamente aceptables.

Otras características y ventajas de la invención van a ser detalladas en la sección de realización que sigue.

#### IV Descripción de las Figuras

- 40 Las Figuras están destinadas a ayudar a entender mejor la presente invención, y como parte de la descripción, podrán ser usadas para explicar la presente invención junto con las realizaciones específicas como sigue, aunque no se pretende que impongan ningún límite sobre la presente invención. Entre las Figuras:

La Figura 1 es la curva de crecimiento del tumor U87MG del Ejemplo 4 y del compuesto comparativo A.

#### V Realizaciones específicas

- 45 Las realizaciones específicas de la presente invención se detallan en lo que sigue. Debe entenderse que las realizaciones específicas descritas en la presente memoria están destinadas solamente a ilustrar y explicar la invención, pero sin limitar la invención.

- 50 Los límites del alcance o de cualquier valor puesto de relieve en la presente memoria, no están limitados a este alcance o valor específico, sino que por el contrario, esos límites o valor deberán ser considerados como valores que incluyen los cercanos al de ese alcance o valor. Para el alcance del valor, los límites de cada alcance y de cada valor individual pueden ser combinados con los límites de cada alcance y de cada valor individual para producir uno o más nuevos alcances de valores, que deberán ser considerados como puestos de relieve en la presente memoria.

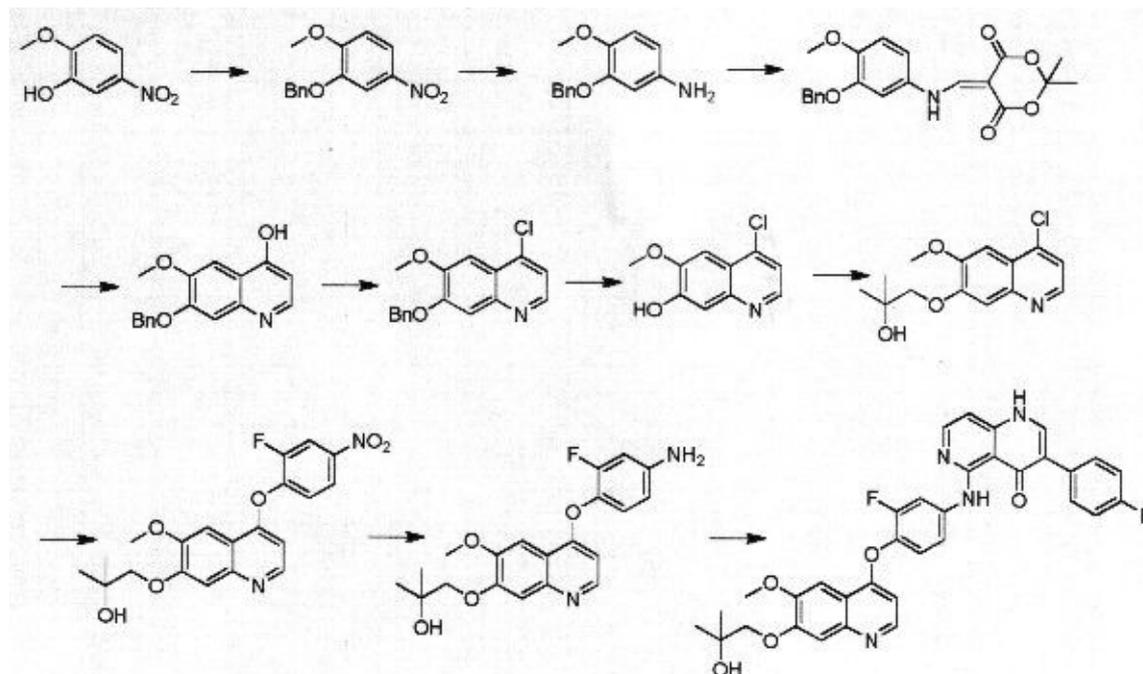
- 55 La presente invención revela una categoría de compuestos y los métodos de preparación de los mismos, productos intermedios de esos compuestos y los métodos de preparación de los mismos, y el uso de esos compuestos como inhibidores de c-Met, VEGFR-2, Ax1 o RET. Los expertos en este campo pueden prepararlos consultando el contenido del presente documento y revisando parámetros de proceso apropiadamente. Vale la pena apreciar que todas esas sustituciones y revisiones son obvias para los técnicos en este sector, y se consideran como parte de la

presente invención. Los métodos y aplicaciones de la presente invención van a ser descritos mediante realizaciones preferidas. Aquellos a quienes pueda esto afectar, pueden realizar y aplicar fácilmente la tecnología de la presente invención mediante métodos de revisión o cambio y combinación, y mediante las aplicaciones descritas en la presente memoria, apropiadamente sin infringir ningún contenido, principio o alcance de la presente invención.

5 La invención se ilustra además mediante la combinación de los Ejemplos que siguen:

### Ejemplo 1:

Preparación de 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metoxiquinolina-4-ilo)oxi)-fenil)amino)-3-(4-fluorofenilo)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona



10

Etapa 1): Síntesis de 2-benziloxi-1-metoxilo-4-nitrobenzeno:

A temperatura ambiente, se disolvió 2-metoxil-5-nitrofenol (5 g, 29,6 mmol) en 60 ml de N,N-dimetil formamida (DMF), y se agitó con una barra agitadora magnética, y a continuación se añadió  $K_2CO_3$  anhidro (6,1 g, 44,2 mmol). A continuación, se añadió bromuro de benzilo (5,56 g, 32,5 mmol) gradualmente, el cual se calentó a 40 °C, se dejó reaccionar durante la noche, y se monitorizó con TLC (éter de petróleo : acetona = 20 : 5,  $R_f = 0,4$ ). La mayor parte del DMF fue extraído mediante destilación en vacío. El residuo fue vertido en agua helada, a continuación de lo cual precipitó una gran cantidad de sólidos. La torta de filtro fue lavada con solución alcalina, hasta que la solución se convirtió en incolora. La torta de filtro se secó para proporcionar un sólido rojo oscuro con un rendimiento del 99%.

15

Etapa 2): Síntesis de 3-benziloxi-4-metoxianilina:

20

Se añadieron etanol (72 ml) y agua (24 ml) a la mezcla de 2-benziloxi-1-metoxi-4-nitrobenzeno (7,1 g, 23,3 mmol) y  $NH_4Cl$  (4,4 g, 82,2 mmol) en un matraz en forma de pera de 200 ml. A temperatura ambiente, se añadió polvo de hierro (12,3 g, 219 mmol) bajo agitación, se dejó a reflujo durante 1 h, y se monitorizó con TLC (éter de petróleo : acetona = 20 : 7;  $R_f = 0,4$ ). El reactante se enfrió hasta 50 °C, y se filtró con diatomita. El filtrado fue concentrado bajo vacío. Se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada dos veces con  $K_2CO_3$  saturado, con agua dos veces, y se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró para obtener un sólido negro. El rendimiento fue del 84%.

25

Etapa 3): Síntesis de 5-(((3-benziloxi)-4-metoxifenilo)metenilo)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona:

30

Se disolvió 3-benziloxi-4-metoxianilina (5 g, 21,7 mmol) y éster de isopropileno cíclico de ácido malónico (3,756 g, 26 mmol) en etanol anhidro (55 ml). Bajo agitación, se añadió lentamente trietil ortoformato (3,86 g, 26 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 1 h, y precipitó una gran cantidad de sólido marrón verdoso. En un baño helado, el reactante fue agitado durante 2 h, y fue filtrado. La torta de filtro fue lavada con etanol anhidro frío, y se obtuvo un sólido marrón verdoso. El rendimiento fue del 92%.

Etapa 4): Síntesis de 7-benziloxi-6-metoxil-quinolina-4-ol:

5-(((3-benziloxi)-4-metoxifenil) metenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (5 g, 13 mmol) fue añadido a o-diclorobenceno (40 ml) para obtener una suspensión. Ésta se calentó a 180 °C, y se dejó reaccionar durante 7 h, y se monitorizó con TLC (diclorometano : metanol = 20 : 1,  $R_f = 0,2$ ). Se enfrió hasta temperatura ambiente, se agitó durante 2 h, y se filtró. La torta de filtro fue lavada con O-diclorobenceno frío, y a continuación con éter de etilo, y se secó para obtener un sólido de color caqui. El rendimiento fue del 54%.

Etapa 5): Síntesis de 7-benziloxi-4-cloro-6-metoxil-quinolina:

Se añadió 7-benziloxi-6-metoxil-quinolina-4-ol (2 g, 7,1 mmol) a metil benzeno redistilado (10 ml) para obtener una suspensión, y se añadió lentamente  $\text{POCl}_3$  redistilado (1,1 g, 7,2 mmol). Se calentó a 120 °C, y se dejó reaccionar durante 1,5 h mientras era monitorizado mediante TLC (éter de petróleo : acetona = 20 : 6,  $R_f = 0,4$ ). Se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y se ajustó el pH hasta 8 con solución 3M NaOH. El filtrado se lavó con agua, y se secó para obtener un sólido de color caqui. El rendimiento fue del 90%.

Etapa 6): Síntesis de 4-cloro-6-metoxilquinolina-7-ol:

Se añadió 7-benziloxi-4-cloro-6-metoxil-quinolina (1,675 g, 5,58 mmol) y ácido acético glacial (10 ml) a un matraz en forma de pera de 50 ml. Bajo agitación, precipitó una gran cantidad de sólido blanco. A continuación, se añadió solución de bromuro de hidrógeno (40%, 10 ml) al reactante, lo que se calentó a 80 °C y se dejó reaccionar durante 3 horas. El sistema de reacción fue enfriado hasta alrededor de 45 °C. fue vertido en 80 ml de éter de etilo, y se agitó. Precipitó una gran cantidad de sólido blanco, y fue filtrado, lavado con éter de etilo, y secado al vacío para obtener un sólido blanco. El rendimiento fue del 80%.

Etapa 7): Síntesis de 1-((4-cloro-6-metoxiquinolona-7-ilo)oxi)-2-metilpropan-2-ol:

Se disolvió 4-cloro-6-metoxilquinolina-7-ol (50 mg, 0,24 mmol) en una mezcla solvente de THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml, THF/ $\text{H}_2\text{O}$  = 1:1, v/v), y se añadió sucesivamente NaOH (30 mg, 0,75 mmol) y 2-metiloxirano (172 mg, 2,4 mmol). A 45 °C, se agitó durante 72 h, y se diluyó con éter de etilo. La solución madre fue lavada con 1N NaOH (10 ml, x4), y a continuación se lavó con solución salina saturada, y la fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro. Se purificó mediante cromatografía de columna (TLC, éter de petróleo : acetona = 20 : 5,  $R_f = 0,45$ ), para obtener sólido blanco. El rendimiento fue del 42,4%.

Etapa 8): Síntesis de 1-((4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-metoxiquinolona-7-ilo)oxi)-2-metilpropan-2-ol:

1-((4-cloro-6-metoxiquinolona-7-ilo)oxi)-2-metilpropan-2-ol (570 mg, 2,02 mmol) y 2-fluoro-4-nitrofenol (475 mg, 3,02 mmol) fueron suspendidos en tolueno redistilado (10 ml), y a continuación se añadió N,N-diisopropiletamina (DIPEA, 520 mg, 4,03 mmol). La mezcla resultante se dejó reaccionar a 120 °C durante 48 h. El reactante se diluyó con éter de etilo, a continuación se lavó la fase orgánica con 1N NaOH, y a continuación con solución salina saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (TLC, éter de petróleo : acetona = 20 : 8,  $R_f = 3$ ), para obtener un sólido gris. El rendimiento fue del 53%.

Etapa 9): Síntesis de 1-((4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-6-metoxiquinolona-7-ilo)oxi)-2-metilpropan-2-ol:

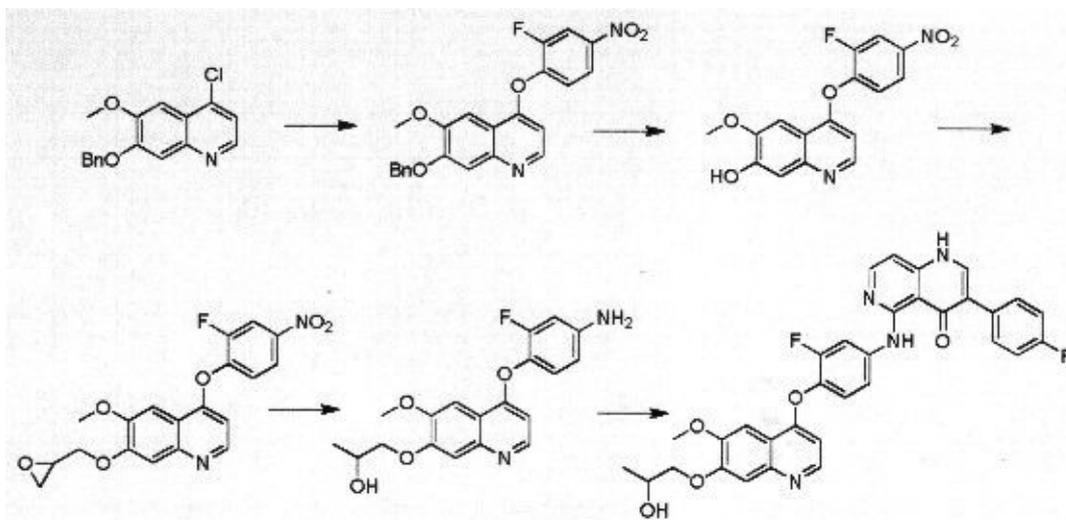
Se añadieron 1-((4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-metoxiquinolona-7-ilo)oxi)-2-metilpropan-2-ol (410 mg, 1,02 mmol), cloruro de amonio (163 mg, 3,05 mmol), y una solución de etanol :  $\text{H}_2\text{O}$  = 3 : 1 (12 ml), a un matraz con forma de pera de 25 ml, y se añadió polvo de hierro (399 mg, 7,125 mmol). La mezcla resultante se dejó reaccionar a 80 °C durante 1 h. Se enfrió hasta alrededor de 50 °C, y se filtró con diatomita. La torta de filtro fue lavada con éter de etilo. La solución madre fue extraída con éter de etilo. La fase orgánica fue combinada, secada con sulfato de sodio anhidro, y purificada mediante cromatografía de columna, para obtener un sólido de color caqui. El rendimiento fue del 84%.

Etapa 10): Síntesis de 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metoxiquinolona-4-ilo)-oxi)fenil)amino)-3-(4-fluorofenilo)-1,6-naftalidina-4(1H)-ona

1-((4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-6-metoxiquinolona-7-ilo)oxi)-2-metilpropan-2-ol (60 mg, 0,16 mmol) y 5-cloro-3-(4-fluorofenilo)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona (44 mg, 0,16 mmol) fueron añadidos a un matraz en forma de pera de 25 ml. A continuación se añadió isopropanol (6 ml). Bajo agitación, se añadió monohidrato de ácido paratoluenosulfónico ( $\text{PTSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 37 mg, 0,195 mmol). Se calentó a 90 °C y se dejó reaccionar durante 1 h. El material insoluble fue filtrado. La torta de filtro fue lavada con isopropanol, para obtener un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  13,40 (s, 1H), 12,96 (s, 1H), 8,88 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 8,23 – 8,33 (m, 2H), 8,11 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,29 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,17 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

## Ejemplo 2

Preparación de 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metoxiquinolona-4-ilo)oxi)fenil)-amino)-3-(4-fluorofenilo)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona



Etapa 1): Síntesis de 7-(benziloxy)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-metoxiquinolona:

Se añadió tolueno redistilado (25 ml) a 7-(benziloxy)-4-cloro-6-metoxiquinolona (2,5 g, 8,3 mmol) y 2-fluoro-4-nitrofenol (2,6 g, 16,6 mmol). Mientras se aplicaba agitación magnética, se añadió DIPEA (2,7 g, 20,9 mmol). Se calentó a 120 °C, se dejó reaccionar a reflujo durante 48 h, y se monitorizó con TLC (éter de petróleo : acetona = 20 : 8,  $R_f = 0,4$ ). A continuación se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió 200 ml de éter de etilo. La fase orgánica fue lavada con solución de 1M NaOH, hasta que la fase acuosa fue incolora. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró la fase orgánica. El residuo fue recristalizado mediante éter de etilo, para obtener un sólido de color caqui. El rendimiento fue del 80%.

10 Etapa 2): Síntesis de 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-metoxiquinolona-7-ol:

Se añadieron 10 ml de ácido acético glacial a 7-(benziloxy)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-metoxiquinolona (1,5 g, 3,6 mmol). Se agitó hasta que se observó una gran cantidad de un sólido blanco. A continuación, se añadió solución acuosa de bromuro de hidrógeno (40%, 10 ml). Se calentó a 80 °C, se dejó reaccionar durante 4 h, y se monitorizó mediante TLC (diclorometano : metanol = 40 : 1,  $R_f = 0,2$ ). Se enfrió hasta temperatura ambiente. El reactante fue vertido en 100 ml de éter de etilo, y se agitó durante 2 h. Tras el filtrado, la torta de filtro fue lavada con éter de etilo, para obtener un sólido blanco. El rendimiento fue del 90%.

Etapa 3): Síntesis de 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-metoxi-7-(oxirano-2-ilo)metoxiquinolona:

Se añadieron 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-metoxiquinolona-7-ol (500 mg, 1,5 mmol) y carbonato de potasio anhidro (627 mg, 4,54 mmol) a un matraz con forma de pera de 25 ml, y a continuación se añadió DMF (13 ml) y 2-(clorometil)oxirano (700 mg, 7,56 mmol). Se calentó a 80 °C y se dejó reaccionar durante 10 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con éter de etilo. La fase orgánica se combinó y se secó. Después de haber extraído el solvente, el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, para obtener un sólido amarillento. El rendimiento fue del 30%.

Etapa 4): Síntesis de 1-((4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-6-metoxiquinolona-7-ilo)oxi)propan-2-ol:

25 Se disolvió 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-metoxi-7-(oxirano-2-ilmetoxi)quinolona (146 mg, 0,378 mmol) en una mezcla de solvente de metanol (10 ml) y diclorometano (15 ml). Bajo agitación, se añadió Pd/C (30 mg). Bajo atmósfera de hidrógeno y a temperatura ambiente, se dejó reaccionar durante la noche. Después de que el solvente fue extraído, el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, para obtener un sólido amarillento. El rendimiento fue del 63%.

30 Etapa 5): Síntesis de 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi)propan-2-ilo)oxi)fenil)amino)-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona:

Se añadió 1-((4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-6-metoxiquinolona-7-ilo)oxi)propan-2-ol y 5-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona (44 mg, 0,16 mmol) a un matraz con forma de pera de 10 ml y a continuación se añadió isopropanol (4 ml). Bajo agitación, se añadió PTSA·H<sub>2</sub>O (38 mg, 0,2 mmol). Se calentó a 90 °C y se dejó reaccionar durante 1 hora. Después de haber sido extraído el solvente, el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, para obtener un sólido amarillo. El rendimiento fue del 47%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,22 (s, 1H), 12,49 (s, 1H), 8,67 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,07 – 4,08 – 4,00 (m, 5H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,23 (d, J = 5,2 Hz, 3H).

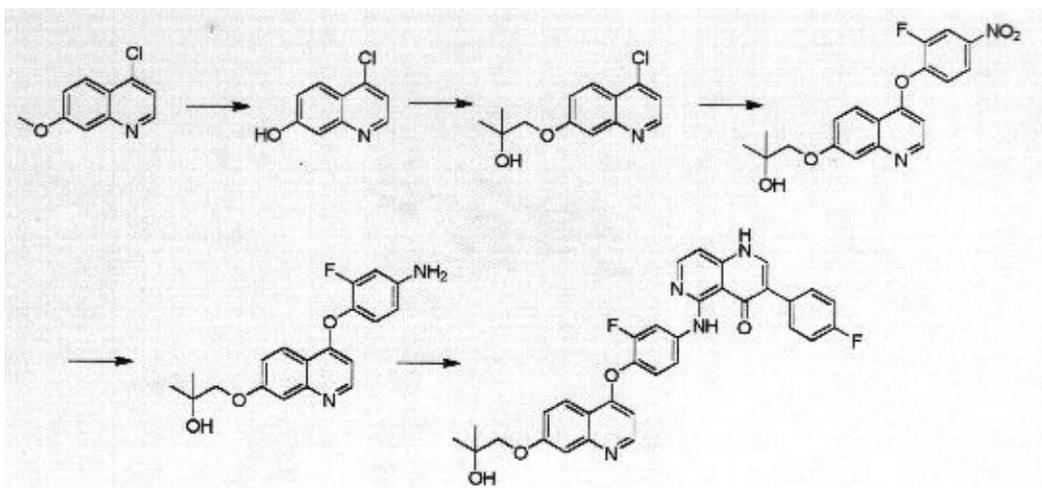
**Ejemplo 3:**

Preparación de 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metoxiquinolona-4-ilo)oxi)-fenil)amino)-3-fenil-1,6-naftiridina-4(1H)-ona

- 5 El método de preparación fue similar al del Ejemplo 1, salvo en que el 5-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona fue sustituido por 5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridina-4(1H)-ona.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  13,45 (s, 1H), 12,93 (s, 1H), 8,89 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 8,25 – 8,34 (m, 2H), 8,11 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 – 7,72 (m, 3H), 7,65 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,38 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

**Ejemplo 4:**

- 10 Preparación de 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolona-4-ilo)oxi)fenil)amino)-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona



Etapa 1): Síntesis de 4-cloroquinolona-7-ol:

- 15 Se añadió  $\text{BBr}_3$  (4,9 g, 19,6 mmol) en diclorometano (15 ml), gota a gota, a 4-cloro-7-metoxiquinolona (0,95 g, 4,9 mmol) en diclorometano (45 ml), lentamente a  $-70$  °C bajo nitrógeno. Y a continuación el sistema de reacción se llevó a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de benziltriethylamonio (TEBA, 0,19 g, 0,83 mmol) en diclorometano (5 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, y se monitorizó con TLC (éter de petróleo : acetona = 20 : 5,  $R_f = 0,4$ ). Bajo agitación en un baño de hielo, se añadió agua helada (25 ml) al reactante para enfriar el  $\text{BBr}_3$ . Se extrajo la gran mayoría del diclorometano, y se ajustó el pH de la solución restante con 1N NaOH a 7. Una gran cantidad de precipitados sólidos blancos fue filtrada y secada bajo vacío ( $45$  °C) durante 24 h, para obtener el compuesto del enunciado. El rendimiento fue del 90%.  $^1\text{H NMR}$  (600 KHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10,54 (s, 1H), 8,69 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,30 – 7,36 (m, 2H).

Etapa 2): Síntesis de 1-((4-cloroquinolona-7-ilo)oxi)-2-metilpropan-2-ol:

- 25 Se disolvió 4-cloroquinolona-7-ol (100 mg, 0,56 mmol) en una mezcla de solvente de THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (8 ml, THF/ $\text{H}_2\text{O} = 1 : 1$ , v/v). Se añadió NaOH (66,6 mg, 1,67 mmol) y 2-metiloxirano (400 mg, 5,56 mmol), sucesivamente. A  $45$  °C, el reactante fue agitado durante 24 h, y diluido con éter de etilo. A continuación, la solución madre fue lavada con 1N NaOH (10 ml x4) y a continuación con solución salina saturada. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro. Después de que el solvente fuera extraído, el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (TLC, éter de petróleo : acetona = 20 : 5,  $R_f = 0,45$ ), para obtener un sólido blanco. El rendimiento fue del 63%.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,88 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,52 – 6,57 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,06 (s, 2H), 0,41 (s, 6H).

Etapa 3): Síntesis de 1-((4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolona-7-ilo)oxi)-2-metilpropan-2-ol:

- 35 1-((4-cloroquinolona-7-ilo)oxi)-2-metilpropan-2-ol (0,456 g, 1,8 mmol) y 2-fluoro-4-nitrofenol (0,568 g, 3,6 mmol) fueron suspendidos en tolueno redestilado (20 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,583 g, 4,5 mmol) al reactante. Se dejó reaccionar a  $120$  °C durante 30 h en un baño de aceite. El reactante fue diluido con éter de etilo. La fase orgánica fue lavada con 1N NaOH, y con solución salina saturada, y a continuación fue secada con sulfato de sodio anhidro. Después de haber sido extraído el solvente, el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (TLC, éter de petróleo : acetona = 20 : 8,  $R_f = 0,3$ ), para obtener un sólido gris. El rendimiento fue del 90%.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,72 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,48 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,16 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,64 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 4,76 (s, 1H),

3,93 (s, 2H), 1,27 (s, 6H).

Etapa 4): Síntesis de 1-((4-(4-amino-2-fluorofenoxi)quinolina-7-ilo)oxi)-2-metilpropan-2-ol:

5 1-((4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)quinolina-7-ilo)-2-metilpropan-2-ol (54 mg, 0,145 mmol) fue disuelto en metanol (10 ml). Bajo agitación, se añadió Pd/C (11 mg). Se dejó reaccionar bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 h. Después de que el solvente fuera extraído, el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (TLC, éter de petróleo : acetona = 20 : 10,  $R_f = 0,3$ ), para obtener un sólido gris. El rendimiento fue del 90%.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8,55 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,06 (t,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 6,44 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,38 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,72 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,26 (s, 6H).

10 Etapa 5): Preparación de 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolina-4-ilo)oxi)fenil)amino)-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona

15 1-((4-(4-amino-2-fluorofenoxi)quinolina-7-ilo)oxi)-2-metilpropan-2-ol (40 mg, 0,117 mmol) y 5-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona (33 mg, 0,12 mmol) fueron añadidos a un matraz con forma de pera de 25 ml. A continuación, se añadió isopropanol (8 ml). Bajo agitación, se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 gota). Se calentó a 90 °C, y se dejó reaccionar durante 1 h. El precipitado sólido fue filtrado. La torta de filtro fue disuelta en 10 ml de mezcla de solvente de diclorometano y metanol. Se añadió una cantidad equivalente de trietilamina. El reactante fue agitado a temperatura ambiente durante 0,5 h. El precipitado sólido fue filtrado y secado para obtener un sólido blanco. El rendimiento fue del 88%.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  13,41 (s, 2H), 9,03 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,54 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,30 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 2H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 7,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,10 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

#### Ejemplo 5:

Preparación de 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolina-4-ilo)oxi)fenil)amino)-3-(2-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona

25 El método de preparación fue similar al del Ejemplo 4, salvo en que el 5-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona fue sustituido por 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  13,22 (s, 1H), 8,98 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 8,53 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,43 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 8,15 – 8,24 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,55 – 7,75 (m, 2H), 7,48 – 7,54 (m, 1H), 7,43 – 7,47 (m, 1H), 7,26 – 7,33 (m, 2H), 7,07 – 7,12 (m, 1H), 7,01 – 7,06 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

#### 30 Ejemplo 6:

Preparación de 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolina-4-ilo)oxi)fenil)amino)-3-(3-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona

35 El método de preparación fue similar al del Ejemplo 4, salvo en que el 5-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona fue sustituido por 5-cloro-3-(3-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  13,35 (s, 2H), 9,03 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 8,54 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 8,25 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H), 8,09 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 – 7,72 (m, 2H), 7,57 – 7,66 (m, 2H), 7,57 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J = 14,4, 7,2$  Hz, 1H), 7,25 – 7,33 (m, 1H), 7,21 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

#### Ejemplo 7:

40 Preparación de 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolina-4-ilo)oxi)fenil)amino)-3-fenil-1,6-naftiridina-4(1H)-ona

45 El método de preparación fue similar al del Ejemplo 4, salvo en que el 5-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona fue sustituido por 5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridina-4(1H)-ona.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  13,45 (s, 1H), 13,27 (s, 1H), 9,03 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 8,54 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 8,28 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 8,24 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 – 7,73 (m, 3H), 7,66 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,46 (t,  $J = 7,5, 7,5$  Hz, 2H), 7,38 (t,  $J = 7,2, 1H$ ), 7,24 – 7,33 (m, 1H), 7,08 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 1,29 (s, 1H).

#### Ejemplo 8:

Preparación de 5-((3-fluoro-4-((6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-7-metoxiquinolona-4-ilo)oxi)-fenil)amino)-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona

50 El método de preparación fue similar al del Ejemplo 1, salvo en que el 2-metoxil-5-nitrofenol fue sustituido por 2-metoxil-4-nitrofenol.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  13,38 (s, 1H), 12,90 (s, 1H), 8,87 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,31 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,26 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 – 7,76 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 – 7,64 (m, 1H), 7,49 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,28 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,10 – 7,16 (m, 2H), 7,00 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 4,07 (s,

3H), 4,02 (s, 2H), 1,27 (s, 6H).

**Ejemplo 9:**

Preparación de 5-((3-fluoro-4-(6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-7-metoxiquinolina-4-ilo(oxi)-fenil)amino)-3-fenil-1,6-naftiridina-4(1H)-ona

- 5 El método de preparación fue similar al del Ejemplo 1, salvo en que el 2-metoxil-5-nitrofenol fue sustituido por 2-metoxil-4-nitrofenol, y el 5-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona fue sustituido por 5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridina-4(1H)-ona. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,39 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 8,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,03 – 8,23 (m, 2H), 8,08 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 4H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 6,97 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 1,27 (s, 6H).

10 **Ejemplo 10:**

Preparación de 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolina-4-ilo)oxi)fenil)amino)-3-(4-fluorofenil)-1-metil-1,6-hatiridina-4(1H)-ona

- 15 Se añadieron 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolina-4-ilo)oxi)fenil)amino)-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona (100 mg, 0,13 mmol) y carbonato de potasio anhidro (95 mg, 0,69 mmol) a un matraz con forma de pera de 10 ml. Se añadió DMF (3 ml) y se mantuvo bajo agitación durante 0,5 h, y a continuación se añadió iodometano (71 mg, 0,52 mmol). Tras una agitación adicional durante 4 h, el reactante fue vertido en agua (12 ml). El material insoluble fue filtrado. La torta de filtro fue lavada con agua, y secada bajo vacío, para obtener un sólido amarillo pálido. El rendimiento fue del 73,5%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,57 (s, 1H), 8,97 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,35 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,83 – 7,69 (m, 3H), 7,68 – 7,54 (m, 3H), 7,38 – 7,23 (m, 2H), 7,14 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).
- 20

**Ejemplo 11**

Preparación de 1-etil-5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolina-4-ilo)oxi)fenil)-amino)-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona

- 25 El método de preparación fue similar al del Ejemplo 10, salvo en que el iodometano fue sustituido por iodoetano. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,47 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 13,6, 2,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (s, 6H).

30 **Ejemplo 12:**

Preparación de 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolina-4-ilo)oxi)fenil)amino)-3-(4-fluorofenil)-1-propil-1,6-naftiridina-4(1H)-ona

- 35 El método de preparación fue similar al del Ejemplo 10, salvo en que el iodometano fue sustituido por iodopropano. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,45 (s, 1H), 8,58 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,30 – 8,40 (m, 2H), 8,18 – 8,28 (m, 2H), 7,66 – 7,76 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,20 – 7,33 (m, 3H), 7,04 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,48 (s, J = 5,2 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,17 – 4,30 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 1,74 – 1,88 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), 0,90 – 1,02 (m, 3H).

**Ejemplo 13:**

- 40 Preparación de 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolina-4-ilo)oxi)fenil)amino)-3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1,6-naftiridina-4(1H)-ona

- 45 El método de preparación fue similar al del Ejemplo 10, salvo en que el iodometano fue sustituido por 2-iodopropano. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,56 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 13,6, 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,19 – 8,24 (m, 2H), 7,75 – 7,66 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 7,23 – 7,28 (m, 2H), 7,18 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,06 – 4,95 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,27 (s, 6H).

**Ejemplo 14:**

Preparación de 1-ciclopropil-5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolina-4-ilo)oxi)fenil)amino)-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona

- 50 El método de preparación fue similar al del Ejemplo 10, salvo en que el iodometano fue sustituido por (bromometil)ciclopropano. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,46 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,40 – 8,32 (m, 2H), 8,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J =

8,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,20 – 7,28 (m, 2H), 7,13 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,17 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,41 – 1,32 (m, 1H), 1,26 (s, 6H), 0,53 – 0,60 (m, 2H), 0,48 – 0,52 (m, 2H).

#### Ejemplo 15:

- 5 Preparación de 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolina-4-ilo)oxi)fenil)amino)-3-(4-fluorofenil)-1-(oxirano-2-ilometil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona

El método de preparación fue similar al del Ejemplo 10 salvo en que el iodometano fue sustituido por 2-(bromometil)oxirano. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,14 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,34 – 8,16 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 6,63 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 15,6, 5,6 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 15,6, 5,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,42 – 3,35 (m, 1H), 2,97 – 2,92 (m, 1H), 2,62 – 2,56 (m, 1H), 1,40 (s, 6H).

#### Ejemplo 16:

- 15 Preparación de 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolina-4-ilo)oxi)fenil)amino)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona

El método de preparación fue similar a la del Ejemplo 10, salvo en que el iodometano fue sustituido por 1-bromo-2-metoxietano. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,44 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 13,6, 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,24 – 8,19 (m, 2H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,29 (m, 2H), 7,08 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,49 (t, J = 4,2, 4,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,70 (t, J = 4,2, 4,0 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,27 (s, 6H).

#### Ejemplo 17:

Preparación de 5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolina-4-ilo)oxi)fenil)amino)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxietil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona

- 25 El método de preparación fue el mismo que en el Ejemplo 10, excepto en que el iodometano fue sustituido por 2-bromoetanol. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,65 (s, 1H), 8,99 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,37 – 8,26 (m, 2H), 8,16 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,19 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,15 (br), 4,51 – 4,37 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,82 – 3,71 (m, 2H), 1,27 (s, 6H).

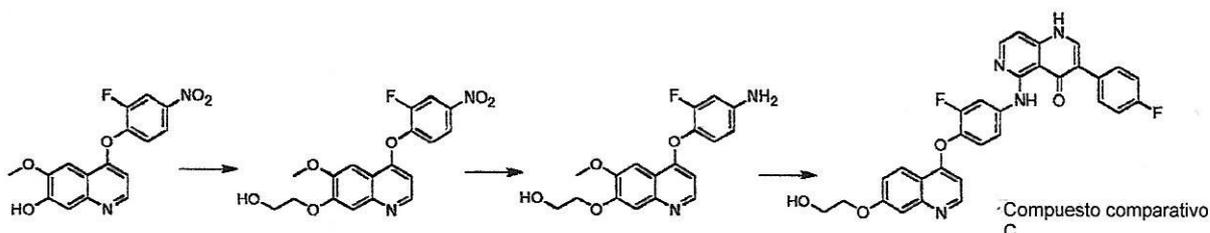
#### 30 Ejemplo 18:

Preparación de 1-benzil-5-((3-fluoro-4-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolina-4-ilo)oxi)fenil)amino)-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona

- 35 El método de preparación fue similar al del Ejemplo 10, excepto en que el iodometano fue sustituido por bromuro de benzilo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,37 (s, 1H), 8,61 – 8,53 (m, 2H), 8,32 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 4H), 7,32 – 7,22 (m, 6H), 6,86 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,26 (s, 6H).

#### Ejemplo 19 de referencia:

Síntesis del compuesto comparativo C

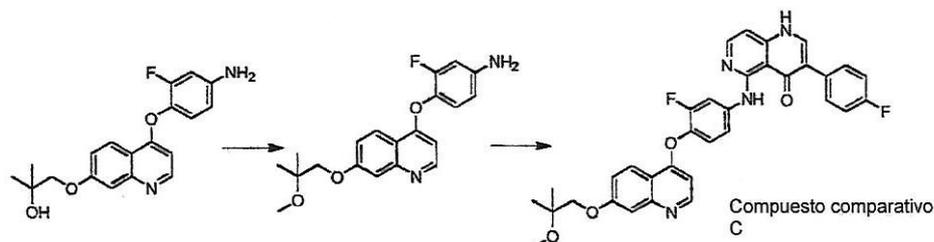


- 40 Con el fin de investigar mejor el efecto sustituyente de la cadena lateral de alquilo ramificado y de alquilo lineal en la posición 7- del anillo de quinolina sobre la actividad de inhibición de la quinasa, el compuesto comparativo C fue también sintetizado. El método de preparación fue similar al del Ejemplo 4, excepto en que el 2-metiloxirano fue sustituido por 2-iodoetanol. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,33 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 8,83 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,23 – 8,29 (m, 2H), 8,07 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,75 (m, 2H), 7,56 – 7,63 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25
- 45 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 4,8 Hz, 2H),

3,86 (t, J = 4,8 Hz, 2H).

### Ejemplo 20 de referencia:

Síntesis del compuesto comparativo D



- 5 Con el fin de investigar mejor la influencia del grupo hidroxilo en la cadena alquilo ramificada en la posición 7- del anillo de quinolina sobre la actividad inhibidora de la quinasa, se sintetizó también el compuesto comparativo D.

Etapas 1): Síntesis de 3-fluoro-4-((7-(2-metoxi-2-metilpropoxi)quinolina-4-ilo)oxi)anilina

- 10 1-((4-(4-amino-2-fluorofenoxi)quinolina-7-ilo)oxi)-2-metilpropan-2-ol (324 mg, 0,84 mmol) y carbonato de potasio anhidro (170 mg, 1,23 mmol) fueron añadidos a un matraz con forma de pera de 25 ml. Se añadió DMF (10 ml) e yodometano (310 mg, 2,18 mmol) y se agitó durante 2,5 h. El reactante fue vertido en agua (40 ml). El material insoluble fue filtrado. La torta de filtro fue lavada con agua, y secada bajo vacío, para obtener un sólido amarillo pálido.

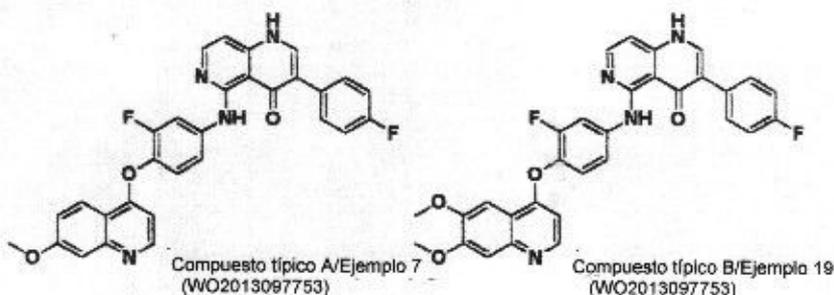
Etapas 2): Síntesis del compuesto comparativo D

- 15 3-fluoro-4-((7-(2-metoxi-2-metilpropoxi)quinolina-4-ilo)oxi)anilina (42 mg, 0,117 mmol) y 5-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona (33 mg, 0,12 mmol), fueron añadidos a un matraz con forma de pera de 25 ml. A continuación se añadió isopropanol (8 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 gota). Se calentó a 90 °C y se dejó reaccionar durante 1 h. El material insoluble fue filtrado. La torta de filtro fue disuelta en 10 ml de mezcla de solvente de diclorometano y metanol. Se añadió una cantidad equivalente de trietilamina. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 0,5 h. El precipitado sólido fue filtrado y secado para obtener un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,34 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 8,84 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,24 – 8,29 (m, 2H), 8,08 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,67 - 7,76 (m, 3H), 7,56 – 7,62 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

### Ejemplo 21:

Un estudio sobre la inhibición de la actividad de las proteínas quinasas a nivel bioquímico *in vitro*

- 25 Material y método: quinasas tales como c-Met, VGFR-2, Ax1 y RET, obtenidas en Invitrogen; HTRF KinEASE; kit TK (Cisbio Company); placa de 384 pocillos (Greiner Company); ATP (Sigma Company), MgCl<sub>2</sub> (Sigma Company); PHERAstar FS lector de placa multifuncional (BMG Company); centrifugadora convencional (Staitte Xiangyi Company); incubadora (Binder Company). Los compuestos A y B típicos puestos de relieve en la patente WO2013097753 se eligieron como compuestos de Control, y sus estructuras son las siguientes:



- 30 Dilución y almacenaje de compuestos: dependiendo de la solubilidad, los compuestos de prueba se prepararon como soluciones madre de 0,5-10 mmol/l con dimetil sulfóxido (DMSO), y porciones alícuotas de la solución madre se almacenaron a -20 °C;

- 35 Preparación de la solución de trabajo de los compuestos: con anterioridad a la prueba, se extraen porciones alícuotas de los compuestos desde el refrigerador, y se diluyen con DMSO puro a 50x del nivel necesario; y, a continuación, los compuestos se diluyen con agua desionizada hasta 4x del nivel necesario;

## ES 2 784 525 T3

Preparación de 1,33x de solución tampón enzimática: 5x solución tampón enzimática (del kit HTRF) se diluye hasta 1,33x con agua desionizada, y se añaden componentes apropiados del nivel 1,33x final: 1,33 mmol/l de ditioneitol (DTT) y 1,33 mmol/l de MgCl<sub>2</sub>;

5 Preparación de solución de trabajo de quinasa: se diluye Met a un nivel final 2x requerido, 0,2 ng/μl, con 1,33x de solución tampón enzimática;

Preparación de solución de trabajo del sustrato: se diluyen sustrato etiquetado con biotina (del kit HTRF) y ATP (10 mM) con 1,33x de solución tampón enzimática para preparar una mezcla a 4x del nivel final requerido;

Preparación de la solución de trabajo de sustrato: el sustrato etiquetado con biotina (del kit HTRF) y ATP (10 mM), se diluyen con 1,33x de solución tampón enzimática para preparar una mezcla a 4x del nivel final requerido;

10 Preparación de la solución de trabajo de prueba: Estreptavidina-XL665, 16,67 μmol/l, se diluye con solución tampón de prueba del HTRF a 4x del nivel final requerido, y a continuación se mezcla con anticuerpo Criptate al mismo volumen (ambos procedentes del kit HTRF).

15 Etapa de reacción enzimática: 4 μl de solución de trabajo de quinasa, se añaden a cada pocillo de la placa de 384 pocillos de bajo volumen. Mientras tanto, 4 μl a 1,33x de solución tampón enzimática se añaden como control negativo. 2 μl de solución de trabajo del compuesto se añaden en cada pocillo, y 2 μl de DMSO al 8% en agua se añaden como control de nivel de compuesto cero (es decir, control positivo). A 25 °C (o a 30 °C), se incuba durante 5 – 10 minutos; se añaden 2 μl de solución de trabajo de sustrato en cada pocillo para iniciar la reacción enzimática. Se deja reaccionar mientras se agita a 25 °C (o a 30 °C) durante 15-60 minutos.

20 Etapa de prueba del reactivo de HTRF: Se añaden 8 μl de solución de trabajo de prueba a cada pocillo para terminar la reacción; se deja reaccionar a 25 °C durante 1 h;

Lectura de señal de HTRF: Se usa PHERAstar FS para leer la señal de prueba, y su configuración es la siguiente:

Módulo óptico HTRF®

Retardo de integración (tiempo de espera) 50 μs

Tiempo de integración 400 μs

25 Número de destellos 200

Para los datos originales leídos en cada pocillo, la relación es = 665 nm/620 nm

Estimación de la tasa de inhibición:

$$30 \text{ Relación de inhibición} = \left(1 - \frac{\text{Relación de prueba} - \text{Relación de control negativo}}{\text{Relación de control positivo} - \text{Relación de control negativo}}\right) \times 100$$

Estimación IC<sub>50</sub>: El registro de nivel de compuesto sirve como eje X, y la tasa de inhibición sirve como eje Y. En GraphPad Prism 5, se ajusta una curva no lineal: registro (inhibidor) respecto a respuesta – Pendiente variable. IC<sub>50</sub> se obtiene estimando el nivel de compuesto de prueba cuando la tasa de inhibición de la actividad enzimática es del 50%.

35 Resultados del estudio: nivel de inhibición del 50% (IC<sub>50</sub> nM) de actividad de las quinasas c-Met, VEGFR-2, Ax1 y RET. Véase la Tabla 1 para el nivel de inhibición del 50% (IC<sub>50</sub>) de compuestos proporcionados por la presente invención y con una estructura indicada mediante la Fórmula I para c-Met y VEGFR-2.

Tabla 1: Inhibición de los compuestos sobre las quinasas c-Met y VEGFR-2

Ejemplo núm.	IC <sub>50</sub> (nM)	
	c.-Met (h)	VEGFR-2 (h)
Ejemplo 1	19,4	47,1
Ejemplo 2	15,6	28,4
Ejemplo 3	20,1	48,9
Ejemplo 4	2,07	0,39
Ejemplo 5	9,4	29,5
Ejemplo 6	7,9	31,2
Ejemplo 7	7,4	10,2

Ejemplo 8	16,8	36,4
Ejemplo 9	13,3	28,0
Ejemplo 10	12,7	>5000
Ejemplo 11	9,5	>5000
Ejemplo 12	7,2	>5000
Ejemplo 13	9,0	>5000
Ejemplo 14	14,3	>5000
Ejemplo 15	22,4	>5000
Ejemplo 16	14,4	>5000
Ejemplo 17	40,0	>5000
Ejemplo 18	40,3	>5000
Compuesto comparativo A	68,3	124,9
Compuesto comparativo B	142,7	181,6
Compuesto comparativo C	5,7	8,5
Compuesto comparativo D	12,1	60,0

Un test adicional mostró que, el Ejemplo 4 y el Ejemplo 7 demuestran una buena inhibición sobre la quinasa Ax1, siendo el IC<sub>50</sub> de 15,7 y 14,9 nM, respectivamente, así como una buena inhibición sobre RET, siendo el IC<sub>50</sub> de 62,0 y 53,0 nM, respectivamente.

**5 Ejemplo 21:**

Un estudio farmacocinético *in vivo* en ratas

Para la comparación, el Ejemplo 4 y el compuesto comparativo C se han proporcionado a ratas en forma de poliglicol 400 en agua (70%). Para inyección intravenosa, se ha proporcionado a las ratas una dosis de 1 mg/kg. Para administración oral, se ha proporcionado a las ratas una dosis de 5 mg/kg. 15, 30, 45 minutos, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 24 horas después de haber proporcionado oralmente el Ejemplo 4 y el compuesto comparativo C, se recogió una muestra de sangre de aproximadamente 0,3 ml en un tubo Eppendorf heparinizado de cada rata. 5, 15, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 24 horas después de la inyección intravenosa del Ejemplo 4 y del compuesto comparativo C, se recogió una muestra de sangre de aproximadamente 0,3 ml en un tubo Eppendorf heparinizado a partir de cada rata, y se almacenaron sobre hielo seco temporalmente hasta la centrifugación. La sangre en su totalidad fue centrifugada a 8000 rpm durante 5 minutos para recoger el plasma, el cual fue transferido a continuación a una placa de 96 pocillos, y se almacenó a -20 °C hasta la prueba LC-MS/MS.

Los parámetros farmacocinéticos entre ratas tras las medicación, han sido estimados usando el modelo de software sin compartimento WinNonlin.

La concentración pico, C<sub>máx</sub>: se han usado mediciones reales;

20 El área bajo la curva de concentración-tiempo, AUC<sub>0-t</sub>: Fue estimada usando la regla del trapecio;  $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-1} + Ct/Ke$ , siendo Ct la concentración de plasma del último instante de tiempo separable, y Ke es la contante de tasa de eliminación;

Vida media de eliminación,  $t_{1/2} = 0693 / ke$ ;

Biodisponibilidad absoluta,  $F = Dosis_{iv} * AUC_{0-t, ig} / Dosis_{ig} * AUC_{0-t, iv} \times 100\%$ .

25 La Tabla 2 relaciona los parámetros farmacocinéticos del Ejemplo 4 y del compuesto comparativo C en ratas después de la inyección intravenosa o de la administración oral. Los resultados muestran que, el Ejemplo 4 tiene una buena naturaleza farmacocinética, incluyendo una tasa de depuración (CL), una vida media ( $t_{1/2}$ ) y una dosis de exposición (AUC<sub>0-1</sub>) ideales. Bajo la misma dosis, la dosis de exposición oral del Ejemplo 4 es 22 veces la del compuesto comparativo C, y también tiene una biodisponibilidad significativamente más alta que la del compuesto comparativo C.

Tabla 2: Datos farmacocinéticos del Ejemplo 4 y del compuesto comparativo C en ratas

N.O.	Ejemplo 4		Compuesto comparativo C	
	1 mg/kg (i.v.)	5 mg/kg (i.g.)	1 mg/kg (i.v.)	5 mg/kg (i.g.)

t <sub>1/2</sub> (h)	9,97	8,37	2,35	2,14
C <sub>máx</sub> (µg/ml)	10,85	4,31	0,97	0,53
AUC <sub>0-1</sub> (h*µg/ml)	11,5	41,28	2,29	1,85
V <sub>z</sub> (l/kg)	0,47	1,46	1,21	7,89
CL (l/h/kg)	0,03	0,12	0,29	1,90
<b>F (%)</b>	-	71,8	-	16,2

**Ejemplo 22:**

Modelo de xenoinjerto tumoral

5 La eficacia de los compuestos de la presente invención ha sido evaluada mediante un modelo de murino estándar de tumor trasplantado. Las células tumorales humanas (célula U87MG de neuroespongioma, célula MKN45 de adenocarcinoma gástrico, célula Caki-1 de carcinoma renal, célula HUH 7 de hepatoma, célula NCI-H441 epitelial de adenocarcinoma de pulmón, célula MDA-MB-231 de cáncer de pecho, célula SMMC-7721 de hepatoma, ATCC) fueron cultivadas y recolectadas, y a continuación, ratones desnudos hembra (BALB/cA nu/nu, Shanghai Laboratory Animal Center (SLAC)) de una edad de 6-7 semanas, fueron inoculados subcutáneamente en el abdomen posterior.

10 Cuando el tamaño del tumor alcanzó 150 mm<sup>3</sup>, los animales fueron aleatorizados en el grupo de control del solvente (70% PEG-400 en agua) y en el grupo del compuesto (6 animales por cada grupo). Posteriormente, se proporcionó el compuesto a los animales mediante lavado (3-10 mpk/dosis, disuelto en 70% PEG-400 en agua), a partir de cualquier momento entre 0 y 22 días tras la inoculación de células tumorales, y normalmente una vez por día durante el estudio.

15 **Análisis de inhibición de crecimiento tumoral (TGI)**

El desarrollo y crecimiento del tumor fue evaluado mediante la relación entre el tamaño del tumor y el tiempo. El eje largo (L) y el eje corto (W) del tumor subcutáneo, se midieron dos veces cada semana con un calibre, y se calculó el volumen del tumor (TV) con la ecuación (L x W<sup>2</sup>)/2. El valor de TGI fue estimado como la diferencia entre el tamaño medio del tumor de los ratones en el grupo del solvente y en el grupo del fármaco, expresado como porcentaje del tamaño medio del tumor en el grupo de control del solvente, y calculado con la ecuación que sigue:

$$20 \quad \% \text{ TGI} = \left( \frac{\text{Volumen medio del tumor (control)} - \text{Volumen medio del tumor (medicación)}}{\text{Volumen medio del tumor (control)}} \right) \times 100$$

25 Tumor parcialmente resuelto (PR): cuando el tamaño del tumor en la última medicación es más pequeño que el tamaño del tumor en la medicación inicial, se considera como un tumor resuelto.

El análisis estadístico original se ha hecho mediante repetidas mediciones ANOVA (RMANOVA). Posteriormente, se llevaron a cabo múltiples comparaciones mediante prueba de Scheffe psot hoc. El solvente solo (70% PEG-400 y así sucesivamente) es el control negativo.

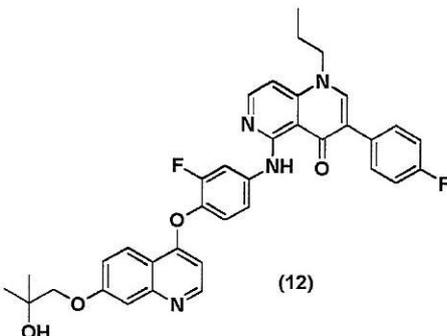
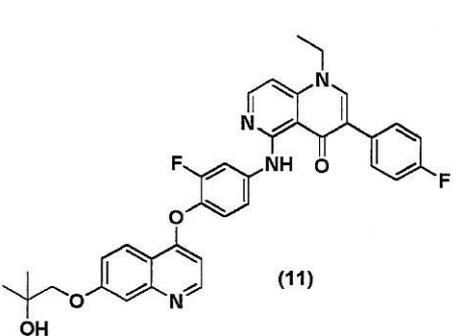
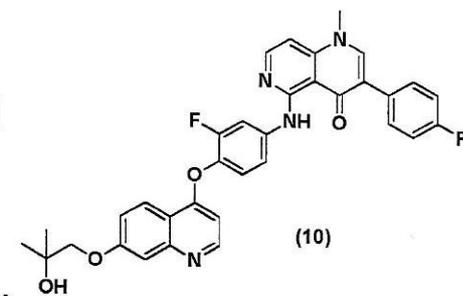
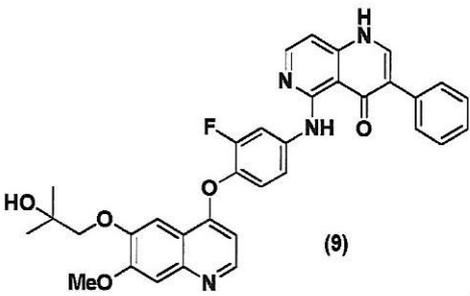
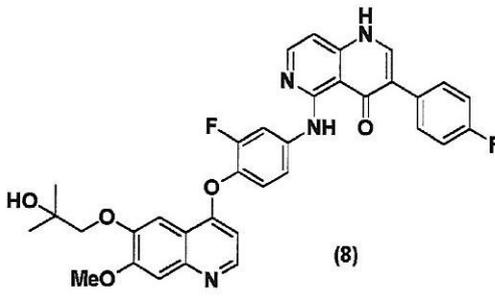
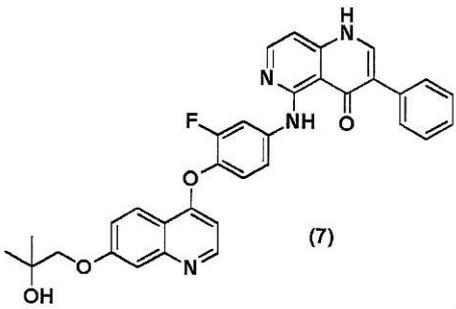
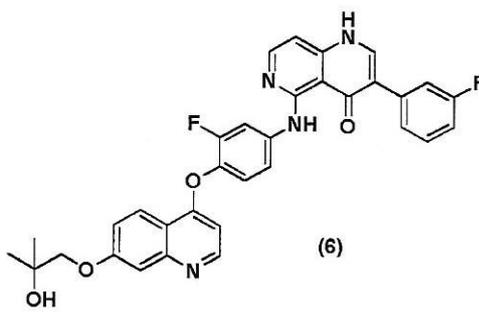
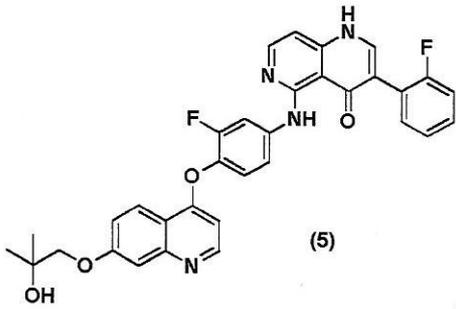
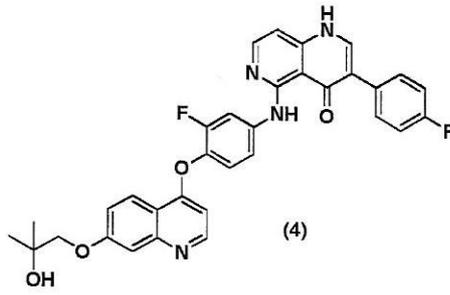
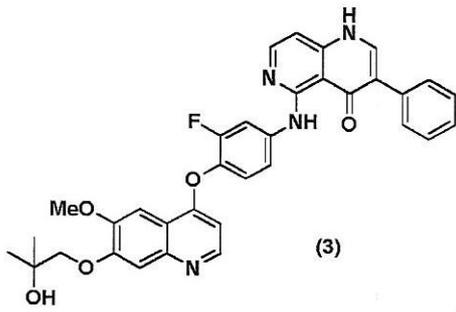
30 La Figura 1 ilustra el efecto de inhibición del Ejemplo 4 sobre el crecimiento tumoral en el modelo U87MG de glioblastoma. El Ejemplo 4 se proporcionó oralmente (p. o.) a una dosis de 3 a 10 mg/kg cada día (QD) durante 22 días. Todas las dosis tenían significación estadística, y pudieron inhibir el crecimiento del tumor U87MG bajo la piel de ratones desnudos de una manera dependiente de la dosis. El último día de la medicación (día 22), el tamaño medio del tumor se comparó con el del grupo del solvente, y las dosis de 3 a 10 mg/kg mostraron una inhibición del crecimiento del tumor (TGI) de un 87% y de un 105,9% del tamaño medio del tumor, respectivamente.

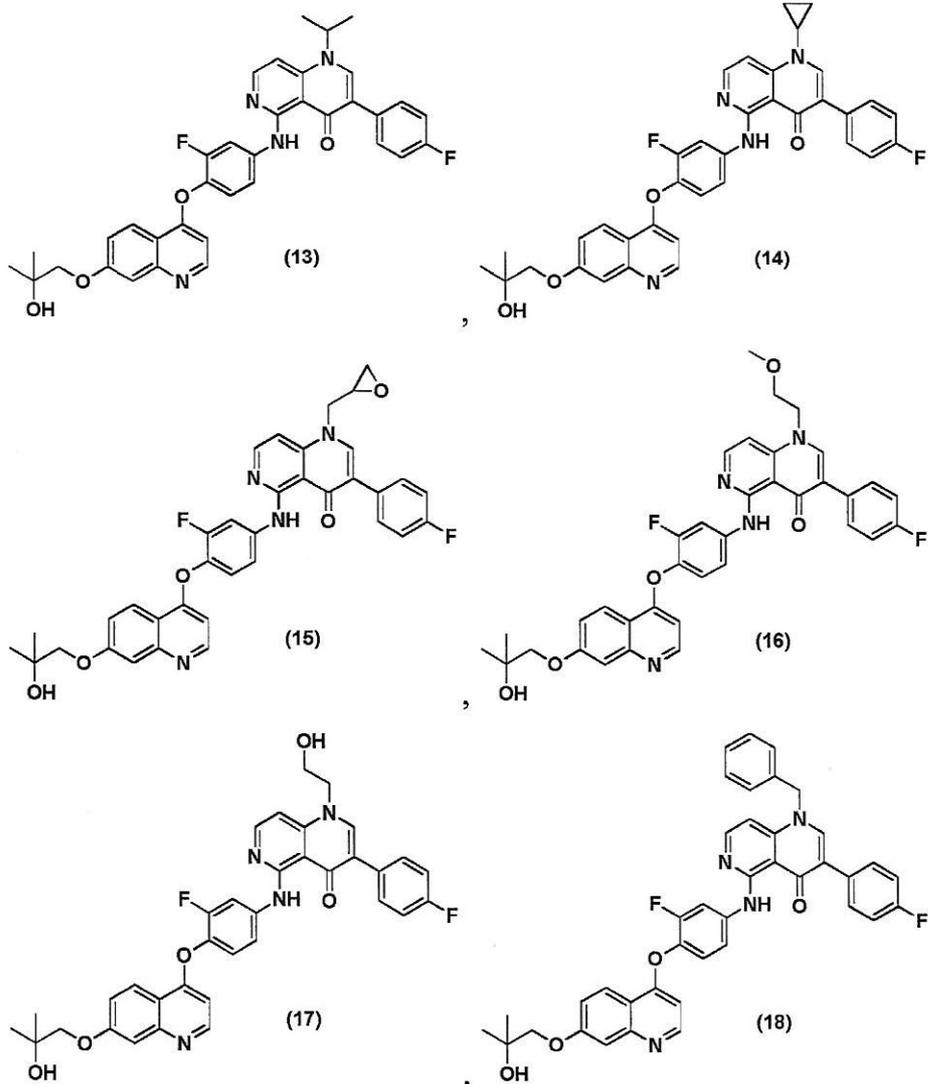
35 **Tabla 3: Inhibición del tumor en el modelo U87MG**

Compuesto núm.	Tasa de inhibición del crecimiento tumoral, % TGI		Regresión del tumor
	3 mg/kg	10 mg/kg	
Ejemplo 4	87,0	105,9	La tasa de regresión del tumor es del 100% (6/6)
Compuesto comparativo A	-	55,3	No se notó regresión del tumor (0/6)

Las realizaciones preferidas de la invención han sido detalladas en lo que antecede, aunque sin embargo, la presente invención no se limita a los detalles de las realizaciones descritas con anterioridad.







o sus estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, óxidos de nitrógeno, hidratos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables.

3.- Una combinación médica, que comprende un compuesto según se ha definido en la reivindicación 1 o 2, y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

4.- Un compuesto según la reivindicación 1 o 2 o una combinación según la reivindicación 3, para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por proteínas quinasas.

5.- El compuesto para uso o la combinación para uso según la reivindicación 4, caracterizados porque las enfermedades mediadas por proteínas quinasas son aquellas que están relacionadas con c-Met, VEGFR-2, Ax1 o RET.

6.- El compuesto para uso o la combinación para uso según la reivindicación 5, caracterizados porque las enfermedades se seleccionan a partir de carcinoma colorrectal, carcinoma de la vejiga urinaria, cáncer de pecho, hepatoma, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer gastrointestinal, leucemia, cáncer de ovarios, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma prostático, carcinoma renal, carcinoma nasofaríngeo, espongioblastoma, carcinoma escamoso, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, melanoma, neuroglioma, cáncer urogenital, enfermedades mieloproliferativas, aterosclerosis o fibrosis pulmonar.

Figura de la Descripción

U87MG crecimiento tumoral

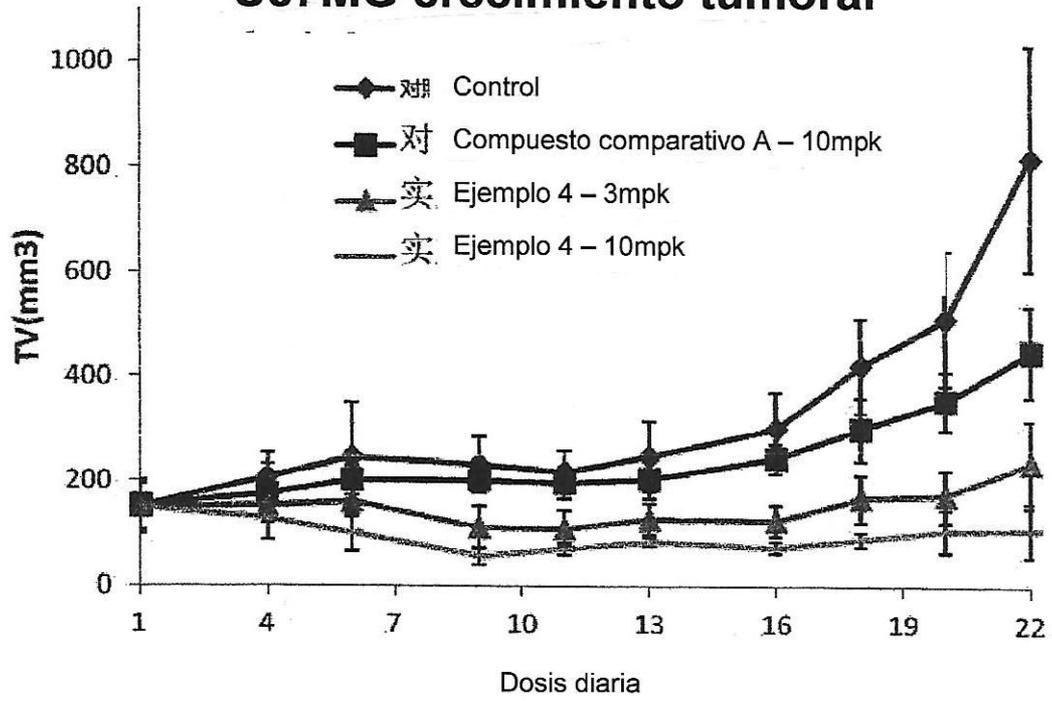


Figura 1