



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 461**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06846393 .4**
96 Fecha de presentación : **29.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1960403**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2008**

54 Título: **Inhibidores de pirrolotriazina cinasa.**

30 Prioridad: **30.11.2005 US 740704 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.09.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.09.2009

73 Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Borzilleri, Robert, M.;**
Cai, Zhen-Wei y
Kyoung, Kim, S.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 325 461 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de pirrolotriazina cinasa.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad proteínica tirosina cinasa de receptores de factor de crecimiento tales como c-Met, haciéndolos así útiles como agentes anticancerosos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos son también útiles en el tratamiento de enfermedades distintas del cáncer que están asociadas a rutas de transducción de señal que operan mediante receptores de factor de crecimiento y antiangiogénicos tales como c-Met.

Antecedentes de la invención

El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor de dispersión (SF) debido a su capacidad de desestabilizar la formación de colonias *in vitro*, es una citocina derivada del mesénquima conocida por inducir múltiples respuestas pleiotrópicas en células normales y neoplásicas (Sonnenberg y col., *J. Cell Biol.* 123: 223-235, 1993; Matsumoto y col., *Crit. Rev. Oncog.* 3: 27-54, 1992 y Stoker y col., *Nature* 327: 239-242, 1987). Estas respuestas son conocidas por incluir la proliferación en células tanto epiteliales como endoteliales, la disociación de colonias epiteliales en células individuales, la estimulación de la motilidad (motogénesis) de células epiteliales, la supervivencia celular, la inducción de la morfogénesis celular (Montesano y col., *Cell* 67: 901-908, 1991) y la promoción de la invasión (Stella y col., *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 12: 1357-62, 1999 y Stuart y col., *Int. J. Exp. Path.* 81: 17-30, 2000), todos procesos críticos que se basan en la metástasis. Se ha reseñado también que el HGF promueve la angiogénesis (Bussolino y col., *J. Cell Biol.* 119: 629-641, 1992). Además, el HGF desempeña un papel crítico en la regeneración de tejidos, la curación de heridas y procesos embrionarios normales, todos los cuales dependen tanto de la motilidad como de la proliferación celular.

El HGF inicia estos procesos fisiológicos mediante la unión de alta afinidad a su receptor asociado, el receptor de proteína tirosina cinasa Met, un protooncogén identificado (Park y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 6379-83, 1987 y Bottaro y col., *Science* 251: 802-4, 1991). La forma madura de Met consiste en una subunidad α externa altamente glucosilada así como una subunidad β con un dominio extracelular grande, un segmento transmembrana y un dominio de tirosina cinasa citoplasmático. La unión de ligando induce la dimerización de Met, que da como resultado un receptor activado autofosforilado. La activación de Met promueve las cascadas de transducción de señal como se definen mediante la transfosforilación de residuos de tirosina citoplasmáticos clave responsables de agrupar múltiples proteínas efectoras (Furge y col., *Oncogene* 19: 5582-9, 2000). Éstas incluyen la subunidad p85 de la PI3 cinasa, fosfolipasa γ (Gaul y col., *Oncogene* 19: 1509-18, 2000), las proteínas adaptadoras Grb2 y She, la proteína fosfatasa SHP2 y Gabl. El último adaptador ha surgido como la molécula de acoplamiento cadena abajo más importante que fosforila tirosina en respuesta a la ocupación de ligando (Schaeper y col., *J. Cell Biol.* 149: 1419-32, 2000; Bardelli, y col., *Oncogene* 18: 1139-46, 1999 y Sachs y col., *J. Cell Biol.* 150: 1375-84, 2000). Se ha reseñado la activación de otras moléculas de señalización en células estimuladas con HGF, lo más notablemente en Ras, MAP cinasas, STAT, ERK-1, -2 y FAK (Tanimura y col., *Oncogene* 17: 57-65, 1998; Lai y col., *J. Biol. Chem.* 275: 7474-80, 2000 y Furge y col., *Oncogene* 19: 5582-9, 2000). Se ha establecido bien el papel de muchas de estas moléculas de señalización en la proliferación celular.

El Met, también designado como receptor de factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR), se expresa predominantemente en células endoteliales, mioblastos, células hematopoyéticas y neuronas motoras. La sobreexpresión de HGF y la activación de Met se han asociado al inicio y la progresión de una serie de diferentes tipos de tumores, así como a la promoción de enfermedad metastásica. Las evidencias iniciales que ligan a Met con el cáncer se han apoyado por la identificación de mutaciones de sentido alterado del dominio cinasa, que predisponen a individuos a carcinomas papilares renales (CPR) y carcinomas hepatocelulares (CHC) (Lubensky y col., *Amer. J. Pathology*, 155: 517-26, 1999). Se han identificado también formas mutadas de Met en cáncer de ovarios, CHC pediátrico, carcinoma gástrico, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinomas broncopulmonares no microcíticos y metástasis colorrectal (Christensen y col., *Cancer Res.*, 63: 7345-55, 2003; Lee y col., *Oncogene*, 19: 4947-53, 2000 y Dizenzo y col., *Clin. Cancer Res.*, 1: 147-54, 1995). Además, la evidencia adicional que apoya el papel de Met en el cáncer está basada en la sobreexpresión de HGF y receptor Met en diversos tumores, incluyendo carcinomas de tiroides, ovario y páncreas. Se ha demostrado también que está amplificado en metástasis hepáticas de carcinomas colorrectales (Rong y col. *Cancer Res.* 55: 1963-1970, 1995; Rong y col., *Cancer Res.* 53: 5355-5360, 1993; Kenworthy y col., *Br. J. Cancer* 66: 243-247, 1992 y Scarpino y col. *J. Pathology* 189: 570-575, 1999). Se ha descrito TPR-Met (una forma activada similar a BCR/Abl en CML) e identificado en carcinoma gástrico humano (*PNAS* 88: 4892-6, 1991). En pacientes con carcinoma de mama invasivo y en un reciente estudio en pacientes de carcinomas broncopulmonares no microcíticos, la expresión del receptor o el ligando es un factor pronóstico de supervivencia reducida, que liga adicionalmente a Met con la progresión tumoral (Camp y col., *Cancer* 86: 2259-65, 1999 y Masuya y col., *Br. J. Cancer*, 90: 1555-62, 2004). En general, la mayoría de los tumores y líneas celulares tumorales humanos de origen mesenquimático expresan inapropiadamente HGFR y/o HGF.

Numerosos datos experimentales apoyan el papel de HGF y Met en la invasión, crecimiento, supervivencia y progresión tumorales que conducen en última instancia a metástasis. La expresión transgénica preclínica de HGF da como

ES 2 325 461 T3

resultado un fenotipo metastásico (Takayama y col., *PNAS*, 94: 701-6, 1997) y un Met amplificado/sobreexpresado transforma espontáneamente células NIH-3T3 (Cooper y col., *EMBO J.*, 5: 2623-8, 1986).

Se ha mostrado que agentes biológicos tales como ribozimas, anticuerpos y ARN antisentido que se orientan a HGF o Met inhiben la tumorigénesis (Stabile y col., *Gene Therapy*, 11: 325-35, 2004, Jiang y col., *Clin. Cancer Res.*, 9: 4274-81, 2003 y patente de Genentech US 6.214.344, 2001). Por tanto, se espera que los moduladores de cinasa de molécula pequeña que se orientan a Met tengan potencial terapéutico para el tratamiento de cánceres en que la activación del receptor Met desempeña un papel crítico en el desarrollo y la progresión de tumores primarios y metástasis secundarias. El HGF es también conocido por regular la angiogénesis, un proceso crítico en el crecimiento y diseminación tumorales. Por lo tanto, existe el potencial de que esta clase de moduladores afecte a enfermedades dependientes de la angiogénesis así como que pueda incluir, entre otras, retinopatía diabética, degeneración macular, obesidad y enfermedad inflamatoria tal como artritis reumatoide. El documento WO 03/090912 da a conocer derivados de pirrolotriazinanilina útiles como agentes anticancerosos.

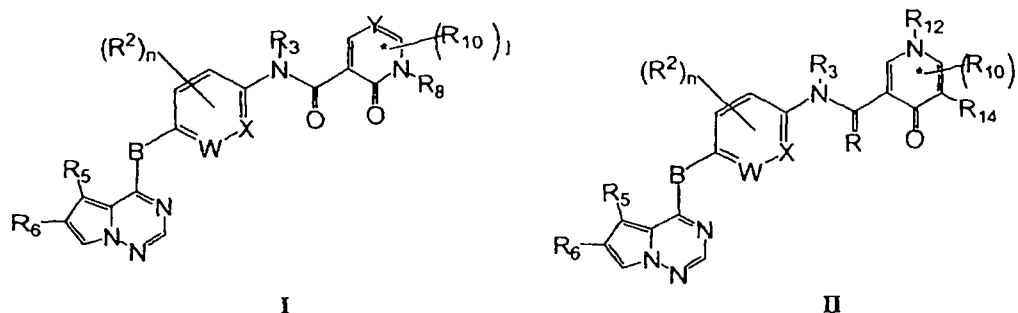
15 Sumario

La presente invención está dirigida a compuestos que tienen las siguientes fórmula I o una sal del mismo, o fórmula II o una sal del mismo:

20

25

30



35

en las que:

40

cada R^2 es independientemente H, halógeno, ciano, NO_2 , alquilo C_1 a C_6 , alquilo C_1 a C_6 sustituido, cicloalquilo C_3 a C_7 , cicloalquilo C_3 a C_7 sustituido, arilo C_6 a C_{14} , arilo C_6 a C_{14} sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo de 5 a 14 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 14 miembros sustituido;

45

B es O, S, SO, SO_2 ;

W y X son cada uno independientemente C o N;

Y es CH; R es O;

n y l son independientemente 1 a 4;

50

p es 0 a 4;

R^3 es H o alquilo C_1 a C_6 ;

55

R^5 y R^6 son independientemente H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , ciano, OR^{26} , $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, CO_2R^{29} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, SO_2R^{32} , $\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$, $\text{NR}^{35}\text{SO}_2\text{R}^{36}$, $\text{NR}^{37}\text{C}(\text{O})\text{R}^{38}$, $\text{NR}^{39}\text{CO}_2\text{R}^{40}$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_p\text{R}^{41}$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_p\text{R}^{42}$, $-\text{OCONH}(\text{CH}_2)_p\text{R}^{42}$, O-alquilaminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilo C_1 a C_6 , alquilo C_1 a C_6 sustituido, cicloalquilo C_3 a C_7 , cicloalquilo C_3 a C_7 sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquenoalquilo, alquenoalquilo sustituido, alquenoalquilo sustituido, alquenoalquilo sustituido, hidroxialquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

60

R^8 y R^{14} son arilo C_6 a C_{14} , arilo C_6 a C_{14} sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido;

65

cada R^{10} es independientemente H, alquilo C_1 a C_6 , alquilo C_1 a C_6 sustituido, cicloalquilo C_3 a C_7 , cicloalquilo C_3 a C_7 sustituido, arilo C_6 a C_{14} , arilo C_6 a C_{14} sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido;

ES 2 325 461 T3

R¹² es H, alcoxi, alquilo C₁ a C₆, alquilo C₁ a C₆ sustituido, cicloalquilo C₃ a C₇, cicloalquilo C₃ a C₇ sustituido, arilo C₆ a C₁₄, arilo C₆ a C₁₄ sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido, -CO₂R⁴⁸, -C(O)NR⁴⁹R⁵⁰, SO₂R⁵¹, SO₂NR⁵²R⁵³;

5 R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³ son independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.

10 La presente invención está dirigida adicionalmente a compuestos para tratar cáncer en un paciente necesitado de dicho tratamiento, especialmente aquellos cánceres que dependen de la activación de Met, en los que la activación de Met está regulada por la amplificación génica, una mutación de Met activada y/o la estimulación de HGF, tales como cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, MFH/fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, melanoma o mesotelioma.

La presente invención está dirigida adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos que tienen la fórmula I o II, como se describen anteriormente, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

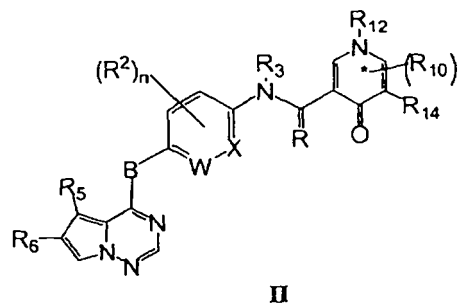
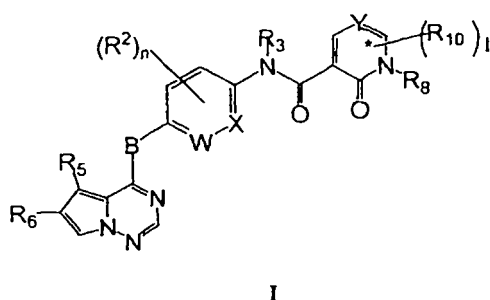
20 Descripción de la invención

La presente invención está dirigida a compuestos que tienen las siguientes fórmulas I o II, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

25

30

35



40 en la que:

cada R² es independientemente H, halógeno, ciano, NO₂, alquilo C₁ a C₆, alquilo C₁ a C₆ sustituido, cicloalquilo C₃ a C₇, cicloalquilo C₃ a C₇ sustituido, arilo C₆ a C₁₄, arilo C₆ a C₁₄ sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo de 5 a 14 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 14 miembros sustituido;

45

B es O, S, SO, SO₂;

W y X son cada uno independientemente C o N;

50

Y es CH; R es O;

n y 1 son independientemente 1 a 4;

55

p es 0 a 4;

R³ es H o alquilo C₁ a C₆;

R⁵ y R⁶ son independientemente H, halógeno, haloalquilo, NO₂, ciano, OR²⁶, NR²⁷R²⁸, CO₂R²⁹, C(O)NR³⁰R³¹, SO₂R³², SO₂NR³³R³⁴, NR³⁵SO₂R³⁶, NR³⁷C(O)R³⁸, NR³⁹CO₂R⁴⁰, -CO(CH₂)_pR⁴¹, -CONH(CH₂)_pR⁴², -OCONH(CH₂)_pR⁴², O-alquilaminoalquilo, alquilaminoalquinilo, alquilo C₁ a C₆, alquilo C₁ a C₆ sustituido, cicloalquilo C₃ a C₇, cicloalquilo C₃ a C₇ sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquenilalquilo, alquenilalquilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, hidroxialquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

65

R⁸ y R¹⁴ son arilo C₆ a C₁₄, arilo C₆ a C₁₄ sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido;

ES 2 325 461 T3

cada R¹⁰ es independientemente H, alquilo C₁ a C₆, alquilo C₁ a C₆ sustituido, cicloalquilo C₃ a C₇, cicloalquilo C₃ a C₇ sustituido, arilo C₆ a C₁₄, arilo C₆ a C₁₄ sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido;

5 R¹² es H, alcoxi, alquilo C₁ a C₆, alquilo C₁ a C₆ sustituido, cicloalquilo C₃ a C₇, cicloalquilo C₃ a C₇ sustituido, arilo C₆ a C₁₄, arilo C₆ a C₁₄ sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido, -CO₂R⁴⁸, -C(O)NR⁴⁹R⁵⁰, SO₂R⁵¹, SO₂NR⁵²R⁵³;

10 R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³ son independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.

15 En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos según las fórmulas I o II en las que Y, W y X son CH.

En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos en los que R¹⁰ es H.

20 En una realización de la presente invención, se proporcionan procedimientos en los que R⁸ es un fenilo opcionalmente sustituido con un halo tal como fluoro.

25 Según una realización de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene la fórmula I o fórmula II, como se describen anteriormente, en un portador farmacéuticamente aceptable.

30 Según una realización de la presente invención, se proporcionan procedimientos para tratar cáncer en un paciente necesitado de dicho tratamiento, en los que dicho cáncer depende de la activación de Met, en los que dicha activación de Met está regulada mediante la amplificación génica, una mutación de Met activada y/o la estimulación de HGF, que comprenden administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene fórmula I o una sal del mismo o fórmula II o una sal del mismo, como se describe anteriormente.

35 Según una realización de la presente invención, el cáncer a tratar se selecciona de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer hepático, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, MFH/fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, melanoma o mesotelioma.

40 Se enumeran a continuación definiciones de diversos términos usados para describir los compuestos de la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que estén limitados de otro modo en casos específicos) individualmente o como parte de un grupo mayor.

45 El término “alquilo” en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, designa un radical derivado de alcano monovalente (hidrocarburo) que contiene de 1 a 12 átomos de carbono a menos que se defina de otro modo. Los grupos alquilo preferidos tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquilo es un grupo hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico saturado opcionalmente sustituido. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos en cualquier punto de unión disponible. Un grupo alquilo sustituido con otro grupo alquilo se designa también como un “grupo alquilo ramificado”. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *tert*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes grupos: alquilo, arilo, halo (tal como F, Cl, Br, I), haloalquilo (tal como CCl₃ o CF₃), alcoxi, alquiltio, hidroxilo, carboxi (-COOH), alquiloxycarbonilo (-C(O)R), alquilcarbonilo (-OCOR), amino (-NH₂), carbamoilo (-NHCOOR- o -OCONHR-), urea (-NHCONHR-) o tiol (-SH). En algunas realizaciones preferidas de la presente invención, los grupos alquilo están sustituidos, por ejemplo, con amino, heterocicloalquilo tal como morfolina, piperazina, piperidina, azetidina; hidroxilo, metoxi o grupos heteroarilo tales como pirrolidina.

55 El término “alqueno” en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, designa un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alqueno pueden estar también sustituidos en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares de grupos alqueno incluyen aquellos enumerados anteriormente para grupos alquilo, e incluyen especialmente grupos cicloalquilo C₃ a C₇ tales como ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo, que pueden estar adicionalmente sustituidos, por ejemplo, con amino, oxo, hidroxilo, etc.

65 El término “alquino” en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, designa un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquino pueden estar también sustituidos en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares de grupos alquino incluyen aquellos enumerados anteriormente para grupos alquilo tales como amino, alquilamino, etc.

ES 2 325 461 T3

Los números en el subíndice después del símbolo “C” definen el número de átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, “alquilo C₁ a C₆” significa una cadena carbonada saturada lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-pentilo, *sec*-pentilo, isopentilo y n-hexilo. Dependiendo del contexto, “alquilo C₁ a C₆” puede designar también alquileo C₁ a C₆ que forma puente entre dos grupos; los ejemplos incluyen propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, 2-metilbutano-1,4-diilo, etc. “Alquenilo C₂ a C₆” significa una cadena carbonada lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; los ejemplos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo y hexenilo. Dependiendo del contexto, “alquenilo C₂ a C₆” puede designar también alqueniilo C₂ a C₆ que forma puente entre dos grupos; los ejemplos incluyen etilen-1,2-diilo (vinileno), 2-metil-2-buten-1,4-diilo, 2-hexen-1,6-diilo, etc. “Alquinilo C₂ a C₆” significa una cadena carbonada lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y de 2 a 6 átomos de carbono; los ejemplos incluyen etinilo, propinilo, butinilo y hexinilo.

Los términos “alcoxi” o “alquiltio” en la presente memoria, solos o como parte de otro grupo, designan un grupo alquilo como se describe anteriormente unido mediante un ligamiento de oxígeno (-O-) o un ligamiento de azufre (-S-), respectivamente.

El término “alcoxicarbonilo” en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, designa un grupo alcoxi unido mediante un grupo carbonilo. Se representa un radical alcoxicarbonilo mediante la fórmula: -C(O)OR, en la que el grupo R es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

El término “alquilcarbonilo” en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, designa un grupo alquilo unido mediante un grupo carbonilo o -C(O)R.

El término “alquilcarboniloxi” en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, designa un grupo alquilcarbonilo unido mediante un ligamiento de oxígeno.

El término “arilalquilo” en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, designa un anillo aromático unido mediante un grupo alquilo (tal como bencilo) como se describe anteriormente.

El término “arilo” en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, designa anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo fenilo, fenilo sustituido y similares, así como grupos que están condensados, por ejemplo naftilo, fenantrenilo y similares. Un grupo arilo contiene por tanto al menos un anillo que tiene al menos 6 átomos, estando presentes hasta 5 de dichos anillos, que contienen hasta 22 átomos en los mismos, con dobles enlaces alternados (resonantes) entre átomos de carbono adyacentes o heteroátomos adecuados. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos incluyendo, pero sin limitación, halógeno tal como Br, F o Cl, alquilo tal como metilo, etilo, propilo, alcoxi tal como metoxi o etoxi, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, alquiloxicarbonilo, nitro, alquilenilo, trifluorometilo, amino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, ciano, alquil-S(O)_m (m = 0, 1, 2) o tiol.

El término “amino” en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, designa -NH₂. Un “amino” puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo, carbonilo o carboxilo. Estos sustituyentes pueden estar adicionalmente sustituidos con un ácido carboxílico o cualquiera de los sustituyentes alquilo o arilo indicados en la presente memoria. En algunas realizaciones, los grupos amino están sustituidos con carboxilo o carbonilo, formando derivados *N*-acilo o *N*-carbamoilo.

El término “cicloalquilo” en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, designa anillos hidrocarbonados totalmente saturados y parcialmente insaturados de 3 a 9, preferiblemente 3 a 7 átomos de carbono. Adicionalmente, el cicloalquilo puede estar sustituido. Un cicloalquilo sustituido designa aquellos anillos que tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados del grupo constituido por halo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, oxo (=O), hidroxilo, alcoxi, tioalquilo, -CO₂H, -C(=O)H, CO₂-alquilo, -C(=O)-alquilo, ceto, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, un cetal de 5 ó 6 miembros (concretamente, 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano), -NR'R", -C(=O)NR'R", -CO₂NR'R", -C(=O)NR'R", -NR'CO₂R", -NR'C(=O)R", -SO₂NR'R" y -NR'SO₂R", en los que cada uno de R' y R" se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido y cicloalquilo, o R' y R" forman conjuntamente un anillo heterocíclico o heteroarilo.

El término “heteroarilo” en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, designa grupos monocíclicos aromáticos sustituidos y no sustituidos de 5 ó 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 ó 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno, a condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea 4 o menos y que cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener sólo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático, pero el otro u otros anillo o anillos condensado(s) puede(n) ser aromático(s) o no aromático(s). El grupo heteroarilo puede estar fijado en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de

anillo heteroarilo puede contener 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alquino, arilo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, tioalquilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -alquilo, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi, feniltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ y $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, en los que cada uno de R' y R'' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido y cicloalquilo, o R' y R'' forman conjuntamente un anillo heterocíclico o heteroarilo.

Los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, diazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

Los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofuranilo, cromano, cumarino, benzopirano, cinolino, quinoxalino, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridino, dihidroisoindolilo, tetrahydroquinolino y similares.

Los grupos heteroarilo tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolino, acridino, fenantrolino, xanteno y similares.

El término "heterocicloalquilo" en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, designa un grupo cicloalquilo (no aromático) en el que uno de los átomos de carbono en el anillo está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, S o N, y en el que hasta tres átomos de carbono adicionales pueden estar reemplazados por dichos heteroátomos. El término "heterocicloalquilo" en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, designa un sistema de anillo monocíclico estable saturado o parcialmente insaturado que contiene 5 a 7 miembros de anillo de átomos de carbono y otros átomos seleccionados de nitrógeno, azufre y/o oxígeno. Un anillo heterocíclico puede ser un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros y contener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre. El anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido, lo que significa que el anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones de anillo sustituibles con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo (preferiblemente alquilo inferior), heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi (preferiblemente alcoxi inferior), nitro, monoalquilamino (preferiblemente un alquilamino inferior), dialquilamino (preferiblemente un dialquil(inferior)amino), ciano, halo, haloalquilo (preferiblemente trifluorometilo), alcanofilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilamido (preferiblemente alquilamido inferior), alcocalquilo (preferiblemente un alcoxi(inferior)alquilo(inferior)), alcocarbonilo (preferiblemente un alcocarbonilo inferior), alquilcarbonilo (preferiblemente un alquilcarbonilo inferior) y arilo (preferiblemente fenilo), estando opcionalmente sustituido dicho arilo con grupos halo, alquilo inferior y alcoxi inferior. Los ejemplos de dichos grupos heterocicloalquilo incluyen piperazina, piperidina, morfolina, homomorfolina, tiomorfolina, pirrolidina y azetidina.

Un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo puede ser también un anillo bicíclico de 8-11 miembros que consiste en átomos de carbono y contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Algunos anillos bicíclicos preferidos incluyen benzodioxol, quinoxalina, indolilo y quinolino. El término "opcionalmente sustituido", cuando designa "heteroarilo" o heterocicloalquilo en la presente memoria, indica que el grupo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones sustituibles de anillo con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo (preferiblemente alquilo inferior), alcoxi (preferiblemente alcoxi inferior), nitro, monoalquilamino (preferiblemente un alquilamino inferior), dialquilamino (preferiblemente un dialquil(inferior)amino), ciano, halo, haloalquilo (preferiblemente trifluorometilo), alcanofilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilamido (preferiblemente alquilamido inferior), alcocalquilo (preferiblemente un alcoxi(inferior)alquilo(inferior)), alcocarbonilo (preferiblemente un alcocarbonilo inferior), alquilcarbonilo (preferiblemente un alquilcarbonilo inferior) y arilo (preferiblemente fenilo), estando dicho arilo opcionalmente sustituido con grupos halo, alquilo inferior y alcoxi inferior.

El término "heteroátomo" significa O, S o N, seleccionados independientemente. Debe observarse que se supone que cualquier heteroátomo con valencias incompletas tiene átomos de hidrógeno para completar las valencias.

El término "halógeno" o "halo" designa cloro, bromo, flúor o yodo seleccionados independientemente.

El término agente "anticanceroso" incluye cualquier agente conocido que sea útil en el tratamiento del cáncer, incluyendo 17α -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, zoladeno. Se incluyen también inhibidores de metaloproteína de matriz, inhibidores de VEGF, incluyendo anticuerpos anti-VEGF tales como avastina, y moléculas pequeñas tales como ZD6474 y SU6668, vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632 y CEP-7055. Pueden utilizarse también anticuerpos anti-Her2 de Genentech (tales como herceptina). Los inhibidores de EGFR adecuados incluyen gefitinib, erlotinib y cetuximab. Los inhibidores Pan Her incluyen canertinib, EKB-569 y GW-572016. Se incluyen también inhibidores de Src, dasatinib (BMS-354825), así como Casodex® (bicalutamida, Astra Zeneca), tamoxifeno, inhibidores de MEK-1 cinasa, inhibidores de MAPK cinasa, inhibidores de PI3 e inhibidores de PDGF tales como imatinib. Se incluyen también agentes antiangiogénicos y anti vasculares que, al interrumpir el flujo sanguíneo a tumores sólidos, vuelven a las células cancerosas quiescentes al privarlas de nutrición. Puede utilizarse también la castración, que vuelve también

no proliferativos a carcinomas dependientes de andrógeno. Se incluyen también inhibidores de IGF 1R, inhibidores de tirosina cinasa no receptores y receptores e inhibidores de la señalización de integrina. Los agentes anticancerosos adicionales incluyen agentes estabilizantes de microtúbulos tales como paclitaxel (también conocido como Taxol®), docetaxel (también conocido como Taxotere®), 7-O-metilmetilpaclitaxel (dado a conocer en el documento U.S. 5.646.176), 4-desacetil-4-metilcarbonatopaclitaxel, 3'-*terc*-butil-3'-*N-terc*-butiloxycarbonil-4-desacetil-3'-desfenil-3'-*N*-desbenzoil-4-O-metoxycarbonilpaclitaxel (dado a conocer en el documento USSN 09/712.352, presentado el 14 de noviembre de 2000), C-4-metilcarbonatopaclitaxel, epotilón A, epotilón B, epotilón C, epotilón D, desoxiepotilón A, desoxiepotilón B, [1*S*-[1*R**,3*R**(*E*),7*R**,10*S**,11*R**,12*R**,16*S**]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona (dada a conocer en el documento WO 99/02514), [1*S*-[1*R**,3*R**(*E*),7*R**,10*S**,11*R**,12*R**,16*S**]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metilenil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona (dada a conocer en el documento USP 6.262.094) y derivados de los mismos; y agentes desestabilizadores de microtúbulos. Son también adecuados inhibidores de CDK, un inhibidor del ciclo celular antiproliferativo, epidofilotoxina, una enzima antineoplásica, un inhibidor de topoisomerasa, procarbazona, mitoxantreno, complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; modificadores de la respuesta biológica, inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos antihormonales, leucovorina, tegafur y factores de crecimiento hematopoyéticos.

Los agentes citotóxicos adicionales incluyen melfalán, hexametilmelamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, topotecán, bicalutamida, flutamida, leuprolida, derivados de pirodobenzoindol, interferones e interleucinas.

Cuando un grupo funcional se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para evitar reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido. Los grupos protectores adecuados para los compuestos de la presente invención se reconocerán a partir de la presente solicitud teniendo en cuenta el nivel de experiencia en la técnica, y con referencia a libros de texto estándar tales como Greene, T. W. y col., "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, N.Y. (1991).

Como se usa en la presente memoria, el término "paciente" comprende todas las especies de mamíferos.

La expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de fórmulas I o II. Los compuestos de fórmulas I o II que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos de fórmulas I o II son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, concretamente, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables tales como sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [concretamente, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

En otra realización de la invención, se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa mediante la modulación de Met cinasa administrando a un paciente necesitado de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas I o II, como se define anteriormente, en combinación (simultánea o secuencial) con al menos otro agente anticanceroso. En una realización preferida, la enfermedad proliferativa es cáncer.

La invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos que tienen fórmulas I o II junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmulas I y II son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres incluyendo, pero sin limitación, los siguientes:

a) carcinoma, incluyendo de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo carcinomas broncopulmonares microcíticos, de esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;

b) tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de tricoleucito y linfoma de Burkett;

c) tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;

d) tumores de origen mesenquimático, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma;

e) tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas;

y

f) otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, keratocantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.

5 Aunque los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar una variedad de cánceres, se prefieren procedimientos de tratamiento de los siguientes cánceres: de vejiga, mama, colorrectal, gástrico, de cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, páncreas, vesícula biliar, próstata, MFH/fibrosarcoma, leiomiomas, mieloma múltiple, glioblastoma/astrocitomas y melanoma.

10 Debido al papel clave de las proteínas cinasas en la regulación de la proliferación celular en general, los compuestos de la invención podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso patológico que se caracterice por una proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, reestenosis después de angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatrices hipertróficas, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo de trasplante, choque endotóxico e infecciones fúngicas.

15 Los compuestos de fórmulas I y II como moduladores de la apoptosis serán útiles en el tratamiento de cáncer (incluyendo, pero sin limitación, aquellos tipos mencionados en la presente memoria anteriormente), infecciones víricas (incluyendo pero sin limitación herpesvirus, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus), la prevención del desarrollo de SIDA en individuos afectados por VIH, enfermedades autoinmunitarias (incluyendo, pero sin limitación, lupus sistémico eritematoso, glomerulonefritis autoinmunitaria, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes mellitus autoinmunitaria), trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular vertebral y degeneración cerebelar), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada a infartos de miocardio, apoplejía y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, enfermedades hematológicas (incluyendo, pero sin limitación, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo, pero sin limitación, osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible a aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por cáncer.

30 Los compuestos de fórmulas I o II pueden modular el nivel de síntesis de ARN y ADN celular. Estos agentes serían por lo tanto útiles en el tratamiento de infecciones víricas (incluyendo, pero sin limitación, VIH, papilomavirus humano, herpesvirus, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus).

35 Los compuestos de fórmulas I o II pueden ser útiles en la quimiopreención del cáncer. La quimiopreención se define como inhibir el desarrollo de cáncer invasivo bloqueando el inicio del evento mutagénico o bloqueando la progresión de células premalignas que han sufrido ya un ataque o inhibiendo la recaída tumoral.

40 Los compuestos de fórmulas I o II pueden ser también útiles para inhibir la angiogénesis y metástasis tumorales.

45 Los compuestos de esta invención pueden ser también útiles en combinación (administrados conjunta o secuencialmente) con tratamientos anticancerosos conocidos tales como terapia de radiación o agentes citostáticos o citotóxicos tales como, por ejemplo pero sin limitación: agentes interactivos con ADN tales como cisplatino o doxorubicina, inhibidores de topoisomerasa II tales como etopósido, inhibidores de topoisomerasa I tales como CPT-11 o topotecán, agentes interactivos con tubulina tales como paclitaxel, docetaxel o epotilones (por ejemplo, ixabepilón) de origen natural o sintético, agentes hormonales tales como tamoxifeno, inhibidores de timidilato sintasa tales como 5-fluorouracilo y antimetabolitos tales como metotrexato, otros inhibidores de tirosina cinasa tales como as Iressa y OSI-774, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de EGF, inhibidores de VEGF, inhibidores de CDK, inhibidores de SRC, inhibidores de c-Kit, inhibidores de Her1/2 y anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptores de factor de crecimiento tales como erbitux (EGF) y herceptina (Her2).

55 Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con un portador hidrosoluble tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

60 Las suspensiones acuosas contienen el material activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

ES 2 325 461 T3

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. Pueden estar presentes también excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfatidas de origen natural, por ejemplo lecitina de semilla de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes, aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante, agentes aromatizantes y colorantes y antioxidantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una disolución acuosa inyectable estéril. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio.

La preparación inyectable estéril puede ser también una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril en que el ingrediente activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el ingrediente activo puede disolverse en primer lugar en una mezcla de aceite y lecitina de semilla de soja. Se introduce entonces la disolución oleosa en una mezcla de agua y glicerol y se procesa formando una microemulsión.

Las disoluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en la corriente sanguínea de un paciente mediante inyección intravenosa rápida local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la disolución o microemulsión de tal modo que mantenga una concentración constante en circulación del presente compuesto. Para mantener dicha concentración constante, puede utilizarse un dispositivo de suministro intravenoso continuo. Es un ejemplo de dicho dispositivo la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos agentes de dispersión o humectantes adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una disolución en 1,3-butanodiol. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de preparados inyectables.

Los compuestos de fórmulas I o II pueden administrarse también en forma de supositorios para administración rectal del medicamento. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el medicamento con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal, y por lo tanto que se fundirá en el recto liberando el medicamento. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, jaleas, disoluciones o suspensiones, etc. que contienen el compuesto de fórmulas I o II. (Con los fines de esta solicitud, la administración tópica incluirá enjuagues y colutorios).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales y dispositivos de suministro adecuados o por vía transdérmica, usando aquellas formas de parches transdérmicos bien conocidas por los expertos en la técnica. Para administrar en forma de un sistema de suministro transdérmico, la dosificación de administración será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación. Los compuestos de la presente invención pueden suministrarse también en forma de base de empleo en supositorios tal como manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

ES 2 325 461 T3

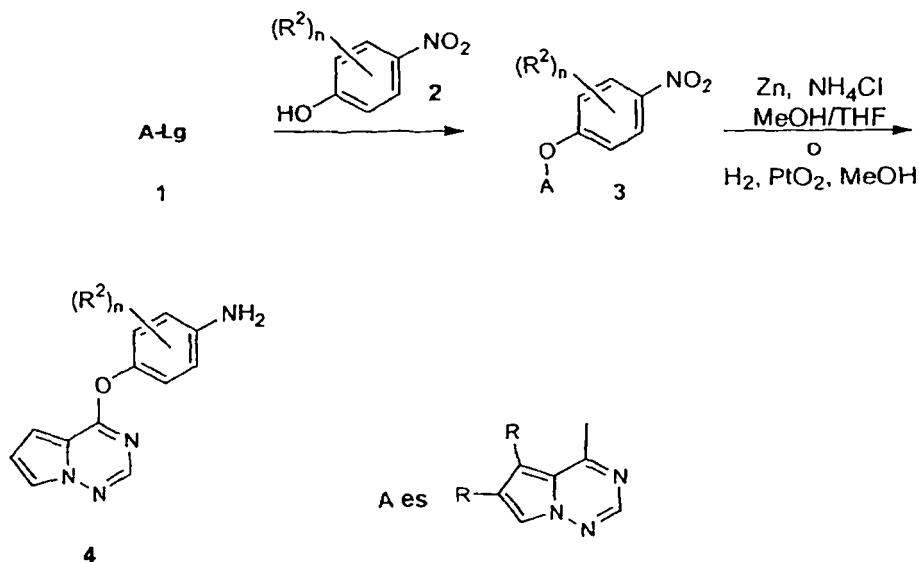
Cuando un compuesto según la presente invención se administra a un sujeto humano, la dosificación diaria estará normalmente determinada por el facultativo a cargo, variando generalmente la dosificación según la edad, peso, sexo y respuesta del paciente individual, así como la gravedad de los síntomas del paciente.

5 Si se formula como dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente o tratamiento farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Los compuestos de fórmulas I o II pueden administrarse también secuencialmente con agentes anticancerosos o citotóxicos conocidos cuando es inapropiada una formulación en combinación. La invención no está limitada en la secuencia de administración; pueden administrarse compuestos de fórmulas I o II
10 antes o después de la administración del(de los) agente(s) anticanceroso(s) o citotóxico(s) conocido(s).

Los compuestos de fórmulas I y II pueden prepararse generalmente según los siguientes esquemas. Los compuestos se sintetizan fácilmente usando procedimientos sintéticos conocidos por un experto en la técnica. Los tautómeros y solvatos (por ejemplo hidratos) de los compuestos de fórmulas I o II están también dentro del alcance de la presente
15 invención. Los procedimientos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica. En consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden estar en forma libre o hidratada, y pueden obtenerse mediante procedimientos ejemplificados por los siguientes esquemas a continuación.

En general, los heterociclos condensados deseados pueden prepararse usando las rutas sintéticas expuestas en los
20 siguientes esquemas. El grupo saliente (Lg), tal como halógeno (o triflato) de un heterociclo (A, con lo que las posiciones abiertas pueden estar opcionalmente sustituidas) 1 puede desplazarse con un fenol sustituido 2 comercialmente disponible, proporcionando el éter 3 (esquema 1). Los grupos A-Lg pueden prepararse según los procedimientos generales expuestos, por ejemplo, en Hunt, J. T. y col. documento WO 00/071129; Hunt, J. T. y col. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 4054-4059; Leftheris, K. y col. documento WO 02/040486; Mastalerz, H. y col. documento WO 03/042172;
25 Dyckman, A. y col. documento WO 03/091229; Vite, G. D. y col. documento WO 04/054514; Thibault, C. y col. *Org. Lett.* 2003, 5, 5023-5025. La reducción del grupo nitro del intermedio 3, por ejemplo, con cinc en polvo y cloruro de amonio o catalizador de Adam (óxido de platino (IV)) en condiciones de hidrogenación catalítica puede proporcionar la anilina 4.

Esquema 1

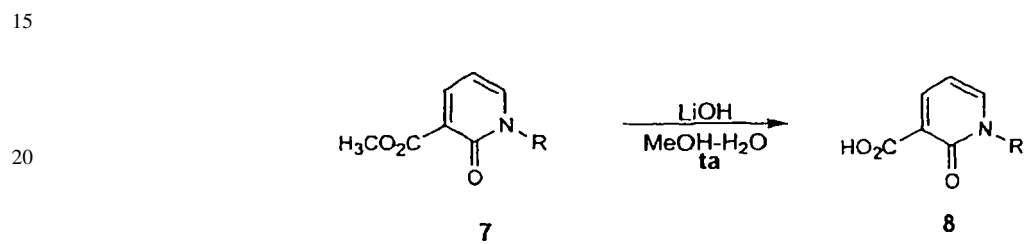
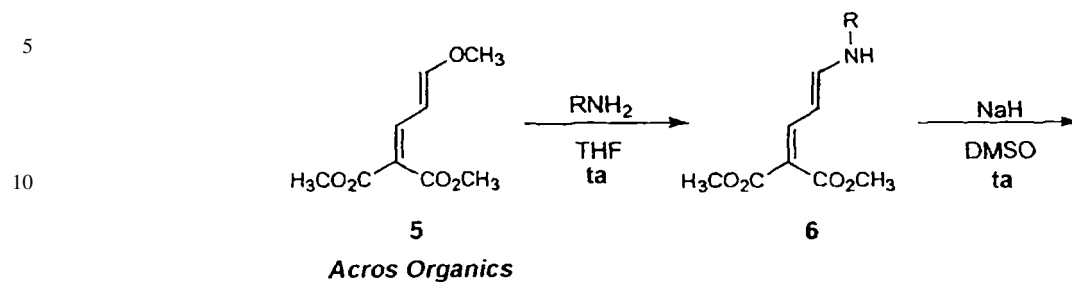


El intermedio piridinona 7 puede obtenerse mediante un proceso de dos etapas empezado con (E)-2-(3-metoxia-
60 liliden)malonato de dimetilo (5) comercialmente disponible (esquema 2). Por tanto, el tratamiento del compuesto 5 con una amina o anilina a temperatura ambiente puede proporcionar el intermedio 6, que puede ciclarse después en presencia de una base tal como hidruro de sodio en dimetilsulfóxido, generando 7. La hidrólisis del intermedio 33 en condiciones básicas puede proporcionar el intermedio de piridinona 8 deseado, que puede acoplarse con diversas anilinas como se ha descrito.

65

ES 2 325 461 T3

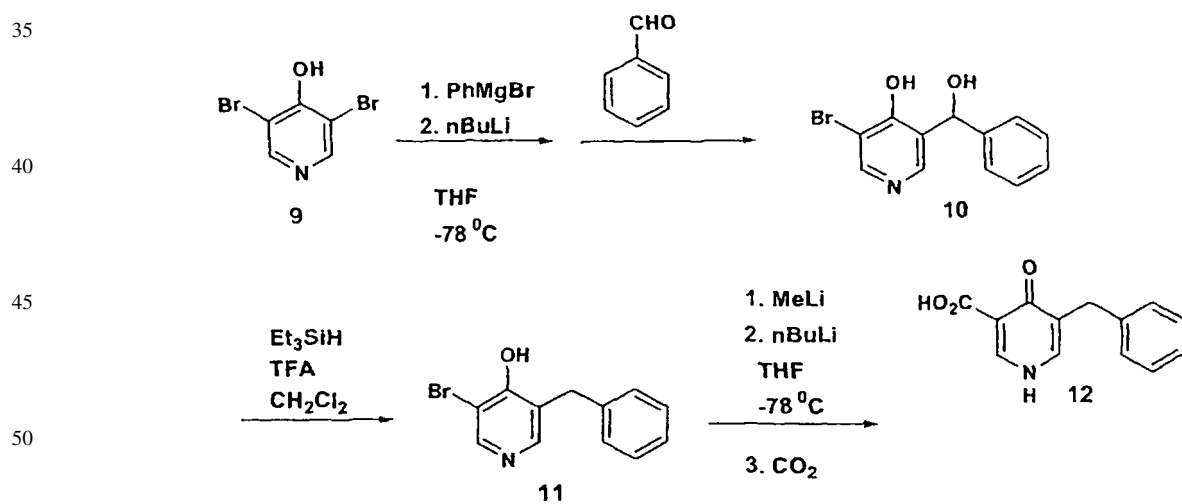
Esquema 2



25

Se obtuvo el ácido 4-piridónico 12 a partir de 3,5-dibromo-4-hidroxipiridina 9 preparada según los procedimientos generales expuestos en *Synthesis*, 2001, N° 14, 2175-2179, que reaccionaba con benzaldehído después de metalación seguida de reducción del hidroxilo de 10 y carboxilación de 11 metalado con dióxido de carbono.

Esquema 3



55

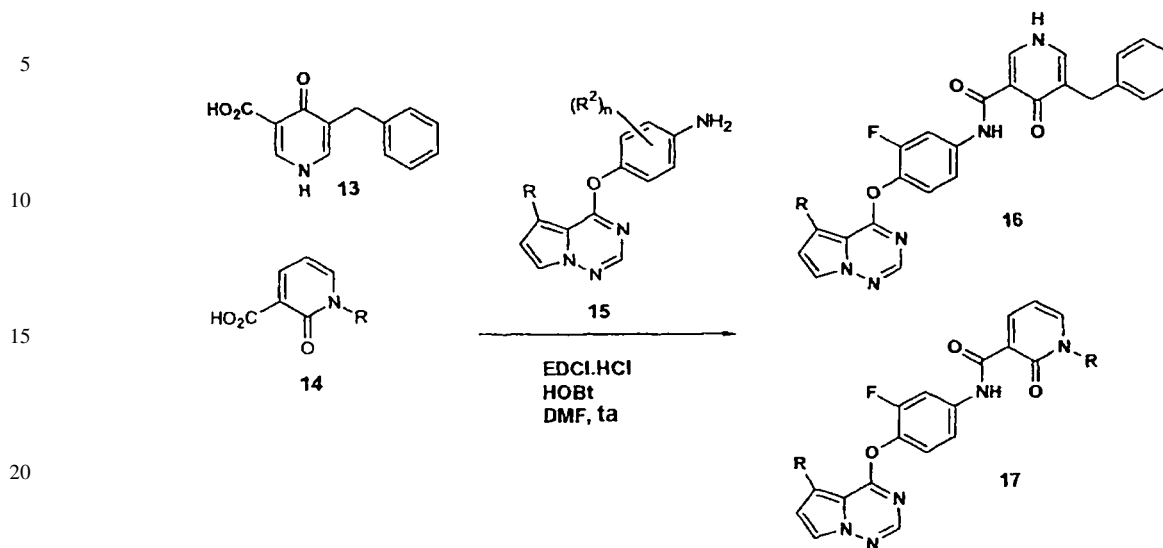
Pueden prepararse análogos que contienen el resto 4-piridona 16 o el resto 2-piridinona 17 mediante acoplamiento de los ácidos piridónicos 13 ó 14 con cualquiera de las anilinas definidas en la presente memoria, tales como 15, formando 16 ó 17.

60

65

ES 2 325 461 T3

Esquema 4



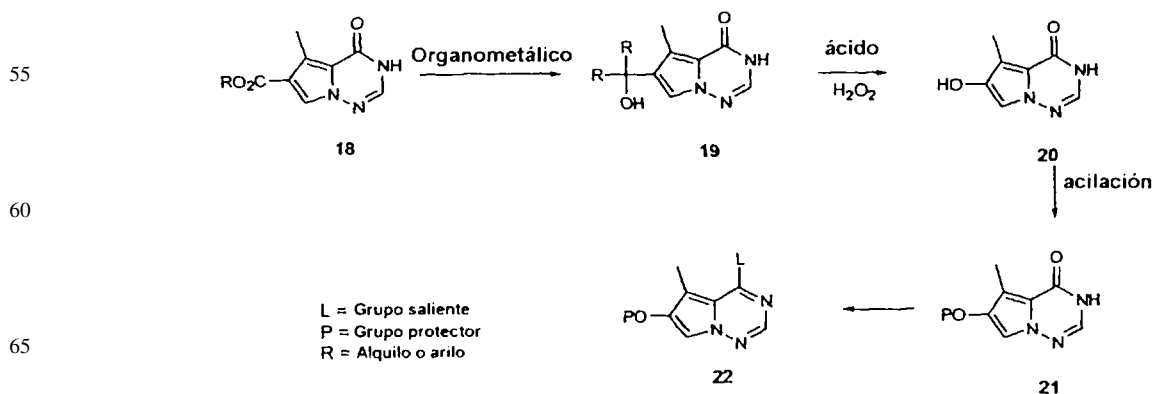
25 Puede prepararse un derivado heterocíclico sustituido, por ejemplo el compuesto de pirrolotriazina 28 (esquema 6), usando las rutas sintéticas expuestas en los esquemas 5 y 3. Pueden ponerse en contacto ésteres carboxílicos 18 en los que R puede ser un alquilo o arilo (tal como fenilo) con no menos de 2 equivalentes de un agente organometálico

30 alquílico o arílico tal como un reactivo de Grignard, de organolitio, organocinc, etc., produciendo el alcohol terciario 19 (esquema 5). La reacción se efectúa generalmente en un disolvente éter tal como tetrahydrofurano, dibutiléter o dietiléter, o cualquier otro disolvente no reactivo tal como benceno, tolueno o hexano, por ejemplo. El alcohol terciario 19 puede tratarse con una mezcla de ácido en presencia de peróxido de hidrógeno o peróxidos orgánicos tales como *tert*-butilhidroperóxido o cumenhidroperóxido, para afectar a la transposición de la hidroxipirrolotriazina 20.

35 Podría usarse casi cualquier ácido como catalizador para la transposición oxidativa, la reacción se ha demostrado con ácidos orgánicos, ácidos minerales y ácidos de Lewis. Algunos ácidos que se han usado para este tipo de reacción incluyen: ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, BF₃-OEt₂, ácido trifluoroacético, zeolitas ácidas y resinas de intercambio iónico ácidas. La concentración del ácido puede variar, la concentración y fuerza del ácido se usan para controlar la cinética de la reacción. La concentración del peróxido puede variar de 30-50%. Podría usarse cualquier agente reductor que reaccione descomponiendo el peróxido de hidrógeno en la inactivación de esta reacción incluyendo, pero sin limitación, metabisulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio, tiosulfato de sodio y hidrosulfito de sodio. Puede usarse una variedad de bases mientras se inactiva la reacción para controlar el pH. La hidroxipirrolotriazina 20 puede hacerse reaccionar con una variedad de agentes acilantes, proporcionando 21 (en el que, por ejemplo, P puede ser éster pivalato). Puede ponerse en contacto el compuesto 21 con un agente halogenante apropiado (por ejemplo, oxiclورو de fósforo, POCl₃), proporcionando 22 (L = Cl). Pueden usarse otros reactivos para conseguir esta transformación además de POCl₃, incluyendo PCl₅, mezclas de PCl₅/POCl₃, PhP(O)Cl₂, SOCl₂. Se usa habitualmente una amina para catalizar la reacción, incluyendo Et₃N, PhNMe₂, DABCO, etc. Adicionalmente, pueden usarse también formamidas tales como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida y alquilamidas tales como *N*-metilpirrolidinona para catalizar la reacción. La reacción puede procesarse en cualquier disolvente inerte con el agente halogenante, incluyendo benceno, tolueno, THF, etc.

50

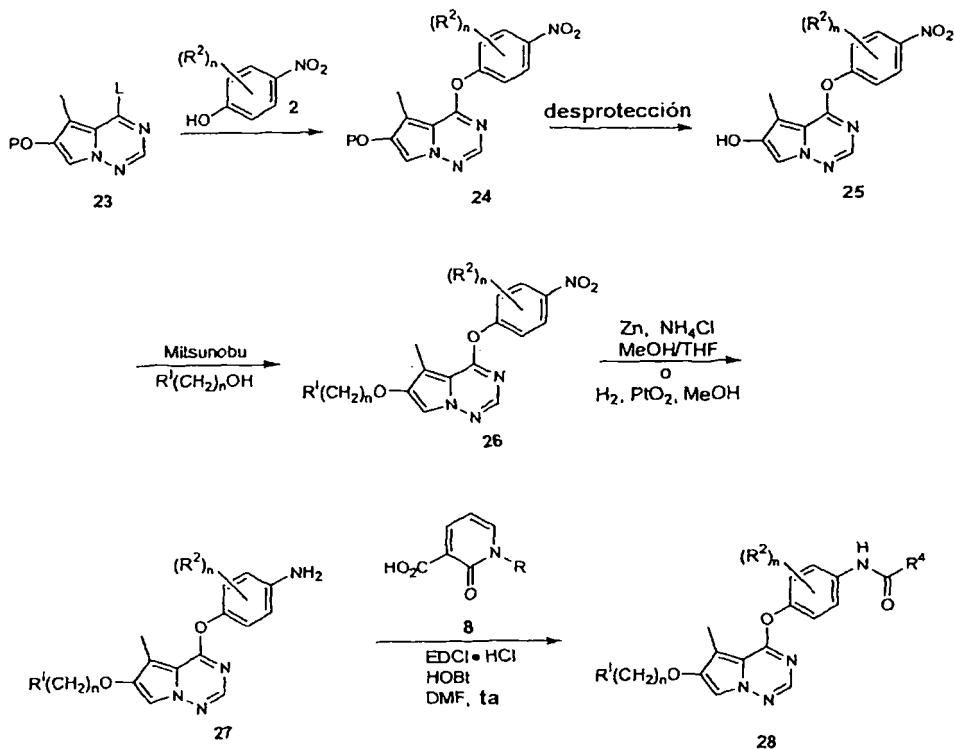
Esquema 5



ES 2 325 461 T3

Puede tratarse el imidato 23 apropiadamente protegido (esquema 6) con un fenol 2 opcionalmente sustituido, proporcionando el intermedio 24. El fenol 25, derivado de la desprotección del compuesto 24 (usando hidróxido de sodio en el caso en que P = pivalato) puede convertirse en el éter 26 mediante una reacción de Mitsunobu con un alcohol. La reducción del sustituyente nitro de 26 usando las mismas condiciones descritas anteriormente en el esquema 1 puede proporcionar la anilina 27. Se proporciona entonces la amina 28 deseada acoplado el ácido piridínico 8 con la anilina 27.

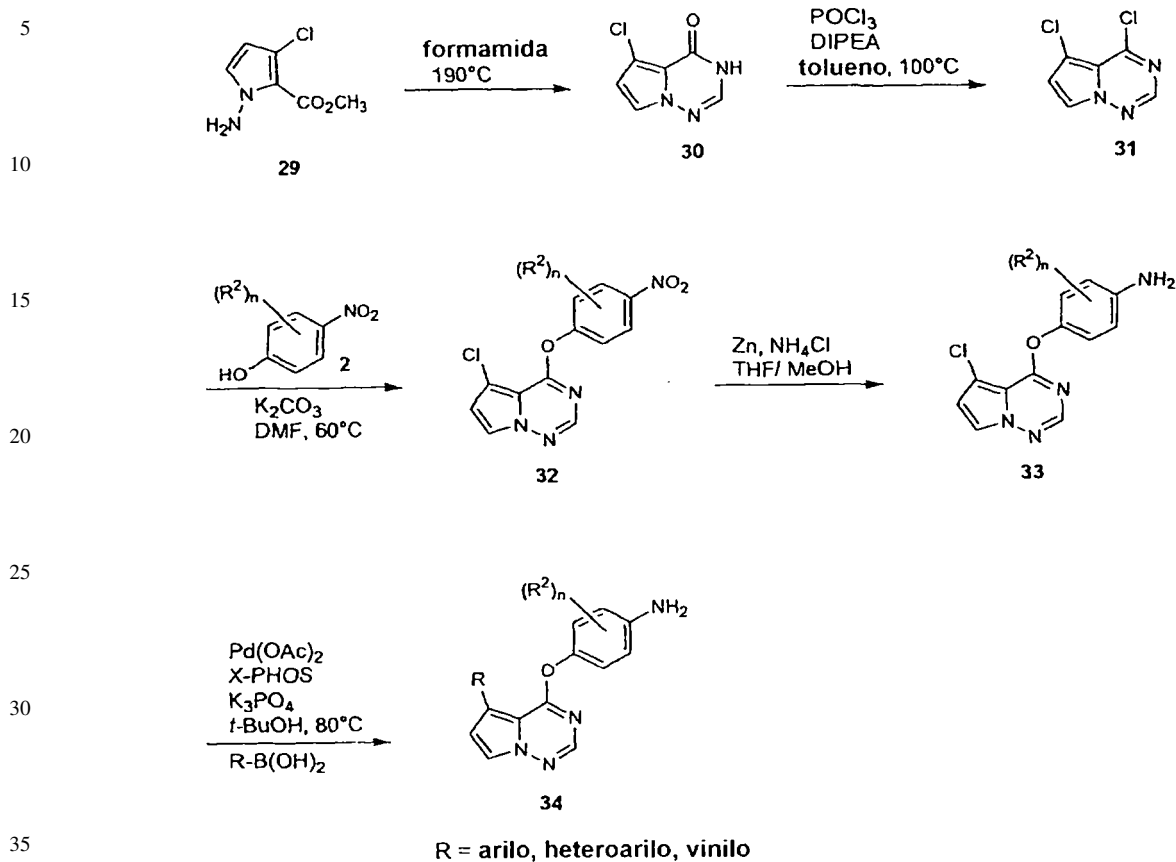
Esquema 6



Pueden introducirse diversos sustituyentes tales como grupos arilo, heteroarilo o vinilo opcionalmente sustituidos en la posición 5 del anillo de pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina usando la química expuesta en el esquema 7. El derivado de aminopirrol 29 puede ciclarse en presencia de formamida, produciendo 5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (30). El tratamiento del intermedio 30 con POCl_3 en presencia de una base tal como base de Hunig a temperaturas elevadas puede proporcionar 4,5-dicloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (31). El acoplamiento de un fenol 2 apropiadamente sustituido con el compuesto 31 en presencia de una base tal como carbonato de potasio puede proporcionar el intermedio 32. El grupo nitro de 32 puede reducirse usando cinc en polvo y cloruro de amonio, generando la anilina 33. Las reacciones de acoplamiento mediadas por paladio con diversos ácidos bóricos pueden proporcionar el intermedio 34, que puede convertirse en los compuestos deseados usando la química descrita anteriormente.

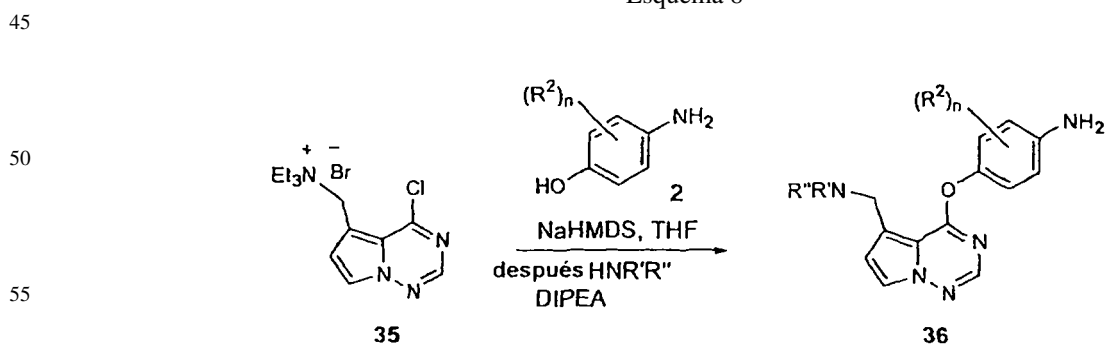
ES 2 325 461 T3

Esquema 7



La sustitución en la posición 5 del anillo de pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina puede conseguirse también acoplado la sal de trietilamonio 35 con un fenol 2 apropiadamente sustituido seguido de tratamiento con una amina (HNR'R'') en presencia de una base tal como base de Hunig, proporcionando la anilina 36 (esquema 8).

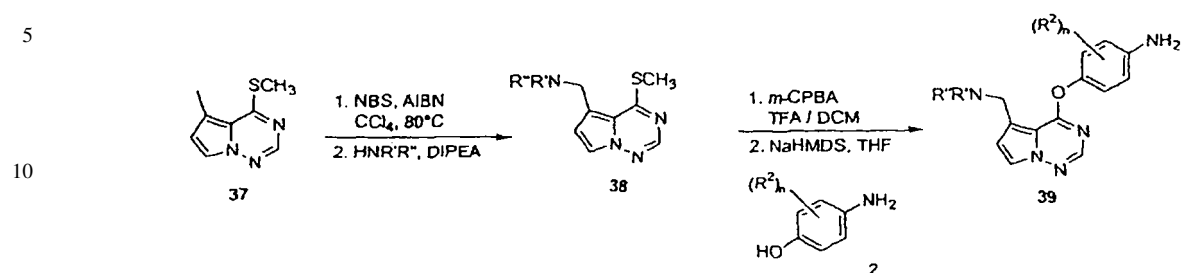
Esquema 8



Como alternativa, puede bromarse la 5-metil-4-(metiltio)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (27), por ejemplo, con *N*-bromosuccinimida (NBS) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) en tetracloruro de carbono a temperaturas elevadas (esquema 9). El tratamiento del intermedio bromuro con una amina (HNR'R'') en presencia de una base tal como base de Hunig puede proporcionar el intermedio 38. La oxidación del grupo tiometilo 38 puede conseguirse, por ejemplo, con ácido 3-cloroperbenzoico (m-CPBA). El tratamiento del intermedio sulfona con el fenóxido generado a partir del compuesto 2 y bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (NaHMDS) puede proporcionar el intermedio anilina 39.

ES 2 325 461 T3

Esquema 9



15

20

Los siguientes ejemplos y preparaciones describen la manera y el proceso de preparación y uso de la invención, y son ilustrativos en lugar de limitantes. Debe entenderse que puede haber otras realizaciones que entren dentro del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas a la misma.

Ensayos

25

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante una serie de ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos ejemplificados siguientes se han llevado a cabo con los compuestos según la invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ensayo de met cinasa

30

Reactivos	Concentración final en la mezcla de sustratos
Disolución madre	
Tris-HCl (1 M, pH 7,4)	20 mM
MnCl ₂ (1 M)	1 mM
DTT (1 M)	1 mM
BSA (100 mg/ml)	0,1 mg/ml
poliGlu ₄ /tyr (10 mg/ml)	0,1 mg/ml
ATP (1 mM)	1 μM
γ-ATP (10 μCi/μl)	0,2 μCi/ml
Tampón	Mezcla enzimática
20 ul de DTT 1 M	4 ul de GST/enzima Met (3,2 mg/ml)= 10 ng/rxn
200 ul de Tris-HCl 1 M, pH 7,4	12 ml de tampón c.s.
20 ul de BSA 100 mg/ml	
20 ml de H ₂ O c.s.	

35

40

45

50

55

60

65

Las mezclas de incubación empleadas para el ensayo de Met cinasa contienen el sustrato sintético poliGlu:Tyr, (4:1), ATP, ATP-γ-³³P y tampón que contiene Mn⁺⁺ y/o Mg⁺⁺, DTT, BSA y tampón Tris. Se incuban las reacciones durante 60 minutos a 27°C y se detienen mediante la adición de ácido tricloroacético (TCA) frío a una concentración final del 4%. Se recogen los precipitados de TCA sobre placas GF/C Unifilter (Packard Instrument Co., Meriden, CT) usando un recolector universal Filtermate (Packard Instrument Co., Meriden, CT) y se cuantifican los filtros usando un contador de centelleo líquido de 96 pocillos TopCount (Packard Instrument Co., Meriden, CT). Se generan curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración necesaria para inhibir un 50% de actividad cinasa (CI₅₀). Se disuelven los compuestos a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evalúan a seis concentraciones, cada una por cuadruplicado. La concentración final de DMSO en el ensayo es de 1%. Los valores de CI₅₀ se derivan mediante análisis de regresión no lineal y tienen un coeficiente de varianza (DE/media, n = 6) = 16%.

ES 2 325 461 T3

Los compuestos de la invención inhiben la enzima Met cinasa con valores de CI_{50} entre 0,01 y 100 μM . Los compuestos preferidos tienen valores de CI_{50} menores de 1,0 μM , y más preferiblemente menores de aproximadamente 0,5 μM .

5 Los siguientes ejemplos y preparaciones describen la manera y el proceso de preparación y uso de la invención y son ilustrativas en lugar de limitantes. Debe entenderse que puede haber otras realizaciones que entren dentro del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas a la misma.

Ejemplos

10

Todas las reacciones se llevaron a cabo con agitación magnética continua en atmósfera de nitrógeno o argón seco. Todas las evaporaciones y concentraciones se llevaron a cabo en un rotavapor a presión reducida. Se usaron reactivos comerciales según se recibieron sin purificación adicional. Los disolventes eran de purzas anhidras comerciales y se usaron sin secado ni purificación adicionales. Se efectuó la cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice (EMerck Kieselgel 60, 0,040-0,060 mm).

15

Se efectuó la HPLC en fase inversa (FI) analítica usando una columna Phenomenex Luna C18 S5 de 4,6 mm x 50 mm o una columna YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm. En cada caso, se usó un gradiente lineal de 4 min (de 100% de A:%0 de B a 0% de A:100% de B) con el siguiente sistema de fase móvil: A = 90% de $H_2O/MeOH$ + 0,2% de H_3PO_4 ; B = 90% de $MeOH/H_2O$ + 0,2% de H_3PO_4 a un caudal = 4 ml/min y detección a 220 nm.

20

Se efectuó la HPLC en fase inversa (FI) preparativa con una elución en gradiente lineal usando mezclas de $H_2O/MeOH$ tamponadas con ácido trifluoroacético al 0,1% y detección a 220 nm en una de las siguientes columnas: Shimadzu S5 ODS-VP de 20 x 100 mm (caudal = 9 ml/min) o YMC S10 ODS de 50 x 500 mm (caudal = 50 ml/min) o YMC S10 ODS de 30 x 500 mm (caudal = 20 ml/min).

25

Se caracterizaron todos los productos finales mediante RMN- 1H , HPLC FI, espectrometría de masas de ionización por electropulverización (EM ESI) o de ionización a presión atmosférica (EM API). Los espectros de RMN- 1H se obtuvieron en un instrumento JEOL a 500 MHz o Broker a 400 MHz. Se registraron los espectros de RMN- ^{13}C a 100 ó 125 MHz. Se expresan las potencias de campo en unidades de δ (partes por millón, ppm) respecto a los picos de disolvente, y se designan las multiplicidades de pico del modo siguiente: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; dm, doblete de multiplotes; t, triplete; c, cuartete; s a, singlete ancho; m, multiplotes.

30

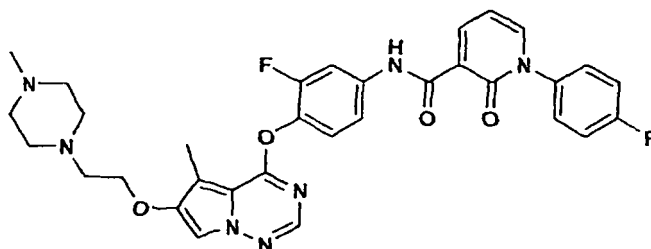
Se usan las siguientes abreviaturas para reactivos usados habitualmente: Boc o BOC: carbamato de *tert*-butilo; Fmoc: carbamato de 9*H*-fluorenilmetilo; NMM: *N*-metilmorfolina; Ms: metanosulfonilo; DIEA o DIPEA: diisopropil-
35 letilamina o base de Hunig; NMP: *N*-metilpirrolidinona; reactivo BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (trimetilamino)fosfonio; DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida; EDCI: clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; TA: temperatura ambiente; T_R : tiempo de retención; h: hora(s); min: minuto(s); PyBrOP: hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio; TBTU: tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; DMAP: 4-*N,N*-dimetilaminopiridina; HOBt: hidroxibenzotriazol; HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio; Na(OAc) $_3$ BH: triacetoxiborohidruro de sodio; HOAc: ácido acético; TFA: ácido trifluoroacético; LiHMDS: bis(trimetilsilil)amiduro de litio; m-CPBA: ácido m-cloro-3-cloroperbenzoico; AIBN: 2,2'-azobisisobutironitrilo; DMSO: dimetilsulfóxido; MeCN: acetonitrilo; MeOH: metanol; AcOEt: acetato de etilo; DMF: dimetilformamida; THF: tetrahidrofurano; DCE: 1,2-dicloroetano; Et $_2$ O: dietiléter.

40

45

Ejemplo 1

50



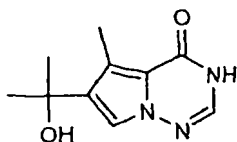
55

60

N-(3-Fluoro-4-(5-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-iloxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

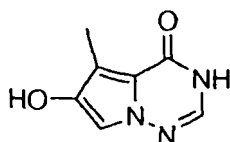
65

ES 2 325 461 T3



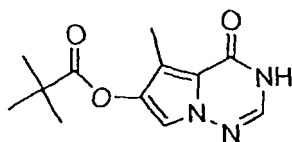
A) 6-(1-Hidroxi-1-metiletil)-5-metil-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona

Se preparó una mezcla de 1,9 kg de éster etílico del ácido 5-metil-4-oxo-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico, preparado generalmente según los procedimientos descritos en la solicitud de patente de Estados Unidos n° de serie 09/573829, incorporada a la presente por referencia en su totalidad, y 17,9 kg de THF en atmósfera inerte y se enfrió a -10°C. Se añadieron a esta mezcla 14,2 kg de cloruro de metilmagnesio en forma de una disolución 3 M en THF a una velocidad para mantener la temperatura de reacción < 35°C. Se mantuvo la mezcla de reacción a 25-45°C hasta terminación, se enfrió después a 0°C. Se preparó una disolución de 9,9 kg de cloruro de amonio en 36,7 kg de agua y se enfrió a 5°C. Se añadió la mezcla de reacción orgánica a la disolución de cloruro de amonio a una velocidad para mantener la temperatura interna < 15°C. Se dejaron asentarse las fases y se drenó la fase acuosa inferior y se reextrajo con 9,5 kg de THF adicional. Se añadieron a las fases orgánicas combinadas 8,6 kg de AcOEt y se lavó la mezcla con 7,6 kg de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se filtró la mezcla de reacción, se retiró después el disolvente a vacío (temperatura < 40°C) hasta aproximadamente 1/3 del volumen original. Se añadió AcOEt adicional con destilación continua hasta que el nivel de THF fue < 7%. Se enfrió a 0-5°C la suspensión densa resultante, después se recogió el sólido mediante filtración. Se lavó la torta húmeda con AcOEt frío (-10°C), se secó después a vacío a 40°C, produciendo 1,5 kg de 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-metil-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona con una pureza de 96-99%.



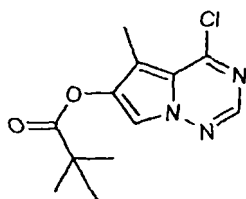
B) 6-Hidroxi-5-metil-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona

Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l con agitador mecánico y baño de refrigeración de hielo/acetona. Se cargaron en éste 20 g de 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-metil-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona, 235 ml de THF y 47 ml de peróxido de hidrógeno acuoso al 50%. Se observó una exotermia de -7°C a 7,3°C y la mezcla se volvió una disolución. Se añadió a ésta una disolución preenfriada de 28,5 ml de agua y 63 ml de ácido metanosulfónico durante 40 min, manteniendo la temperatura entre -5°C y -0,7°C. Se agitó la disolución a -2°C durante 95 min hasta que la HPLC indicó que la reacción se había completado; se inactivó la mezcla de reacción manteniéndola a -2°C añadiéndola en porciones a una disolución enfriada de 28,5 ml de agua, 89 g de NaHSO₃ y 128 ml de hidróxido de amonio acuoso al 28% durante 40 min a 15°C a 25°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min, el pH era de 6,80 y el ensayo de peróxido era negativo. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con 100 ml de THF. Se combinaron las dos fases orgánicas y se concentraron, retiraron 280 ml de disolvente. Se añadieron a la suspensión densa espesa 250 ml de agua y se continuó la extracción hasta que se retiraron 88 ml de disolvente. Se filtró la suspensión densa y se lavó la torta con 25 ml de agua dos veces y después 25 ml de acetonitrilo. Se secó mediante succión en filtro hasta peso constante, proporcionando 12,51 g de 6-hidroxi-5-metil-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona, 75,9% de rendimiento, 96,5% de pureza.



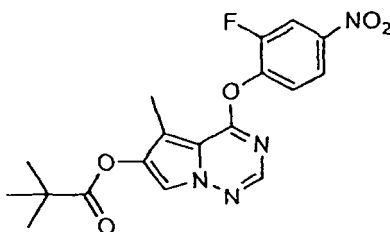
C) Éster 5-metil-4-oxo-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ílico del ácido 2,2-dimetilpropiónico

Se enfrió a 0-10°C una mezcla de 2,9 kg de 6-hidroxi-5-metil-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona, 4,6 kg de diisopropiletilamina y 17,0 kg de THF, se trató después con 2,6 kg de cloruro de pivaloilo a una velocidad para mantener la temperatura < 20°C. Se agitó la mezcla hasta que la reacción se completó según HPLC, se añadieron después 17,8 kg de tolueno, seguido de 20,6 kg de disolución acuosa al 15% de dihidrogenofosfato de potasio. Se separaron las fases y se lavó la orgánica con 10,2 kg de agua. Se filtró la fase orgánica, se destiló después a vacío con una temperatura máxima de 65°C. Puede añadirse tolueno adicional y continuarse la destilación hasta que la concentración de THF era < 8%, y se redujo el volumen de reactor total a 31 l. Se enfrió la suspensión densa resultante a 20-25°C y se trató con 20,3 kg de heptano durante 1,5 h. Se enfrió la suspensión densa a 0-5°C y se mantuvo durante 1 h, se recogió después el sólido mediante filtración y se secó, proporcionando 4,0 kg de éster 5-metil-4-oxo-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ílico del ácido 2,2-dimetilpropiónico con una pureza de 95-99%.



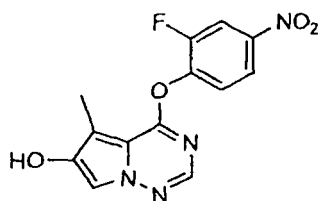
D) Pivalato de 4-cloro-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilo

Se añadió tolueno (10 ml) a una mezcla de pivalato de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilo (300 mg, 1,20 mmol), oxiclorigo de fósforo (2,0 ml, 21,4 mmol) y DIEA (0,5 ml, 2,80 mmol). Se calentó la reacción a 110°C durante 4 horas y se enfrió después a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (10 ml) y agua (5 ml). Se separó la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluida con 1-25% de AcOEt/CH₂Cl₂), dando el compuesto del título (250 mg, 78%) en forma de un sólido blanco.



E) Pivalato de 4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilo

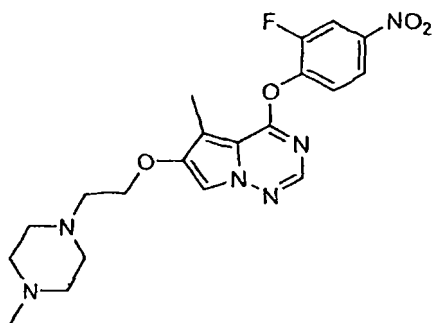
Se añadió DABCO (462 mg, 4,12 mmol) a una disolución homogénea de pivalato de 4-cloro-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilo (1,00 g, 3,74 mmol, compuesto D del ejemplo 1) y 2-fluoro-4-nitrofenol (588 mg, 3,74 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se calentó después la mezcla a 50°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se repartió después entre cloroformo y cloruro de amonio acuoso saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces con cloroformo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez cada una con cloruro de amonio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a vacío, proporcionando un sólido amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI+) m/z 389,1 (M + H)⁺.



F) 4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol

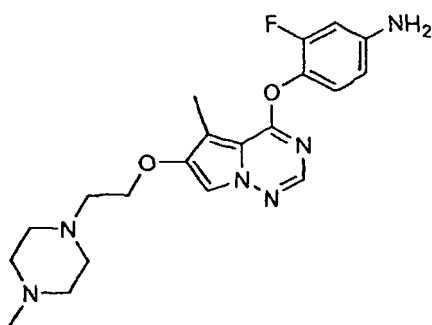
Se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N a una mezcla heterogénea de pivalato de 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilo (1,45 g, 3,74 mmol) en etanol absoluto (19 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 h antes de neutralizarse a pH 7 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Se concentró la mezcla de reacción para retirar el etanol, antes de repartir entre acetato de etilo y agua. Se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados dos veces con agua, una vez con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (Merck KGaA, tamaño de partícula de malla 230-400), eluyendo con hexano/acetato de etilo 2:1, proporcionó el compuesto del título (602 mg, 53% para las etapas A-B) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,20-8,12 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 2,48 (s, 3H); EM (ESI+) m/z 305,2 (M + H)⁺.

ES 2 325 461 T3



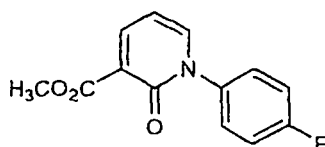
G) 4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-5-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

Se añadió gota a gota una mezcla de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (71 mg, 0,49 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,10 μ l, 0,49 mmol) en 2 ml de diclorometano anhidro/tetrahidrofurano anhidro 1:1 a una mezcla homogénea de 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol (100 mg, 0,33 mmol) y trifenilfosfina (129 mg, 0,49 mmol) en 4 ml de diclorometano anhidro/tetrahidrofurano anhidro 1:1, y se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 12 horas antes de concentrar a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (YMC S10 ODS de 30 x 500 mm, gradiente de 30 minutos de 50% a 90% de metanol acuoso con TFA al 0,1%). Se combinaron las fracciones apropiadas, se neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se concentraron después a vacío para retirar el metanol. Se extrajo la mezcla con cloroformo (3 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez cada una con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título (34 mg, 24%) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,20-8,10 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,16 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,87 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,80-2,40 (m, 8H), 2,45 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); EM (ESI+) m/z 431,3 (M + H)⁺.



H) 3-Fluoro-4-(5-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iloxi)benzenamina

Se añadieron cinc en polvo (333 mg, 50 mmol) y cloruro de amonio (27 mg, 50 mmol) a una mezcla de 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-5-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (20 mg, 0,05 mmol) en metanol anhidro (1 ml) y THF anhidro (1 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 7 h antes de separar por filtración el catalizador y se concentró el filtrado a vacío, dando un sólido que se repartió entre cloroformo y agua. Se extrajo la fase acuosa dos veces con cloroformo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a vacío, dando el compuesto deseado (16 mg, 87%) en forma de un sólido. RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,86-7,83 (m, 1H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,56-6,45 (m, 1H), 4,14 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,99-2,38 (m, 18H); EM (ESI+) m/z 401,4 (M + H)⁺.



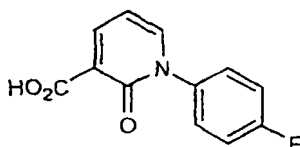
I) 1-(4-Fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

Se añadió 4-fluoroanilina (1,67 g, 15 mmol) a una disolución de 2-oxo-2H-piridin-3-carboxilato de metilo (2,31 g, 15 mmol, Aldrich) en THF (40 ml) y DMF (10 ml) a ta y se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 h. Se añadieron

ES 2 325 461 T3

EDCI-HCl (3,85 g, 20 mmol) y DMAP (120 mg) a ta al intermedio de 4-fluoroanilina formado mediante adición de Michael. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante una noche. Se añadieron a la mezcla de reacción HCl ac. 1 N (50 ml) y AcOEt (150 ml). Se separó la fase de AcOEt y se lavó la fase acuosa con AcOEt (150 ml). Se secaron las fases combinadas de AcOEt sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío, obteniendo un material semisólido (~4,4 g).
 5 Se disolvió el producto bruto en éter (100 ml) y metanol (15 ml) y se separó por filtración el sólido que se formó después de agitar. Se concentró el filtrado a vacío, proporcionando el producto deseado (2,95 g, 80%) en forma de un semisólido, que era suficientemente puro en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,23 (dd, 1H, J = 7,2, 2,2 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 6,6, 1,7 Hz), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,17 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 6,32 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 3,89 (s, 3H); EM (ESI+) m/z 248,2 (M + H)⁺.

10



15

20

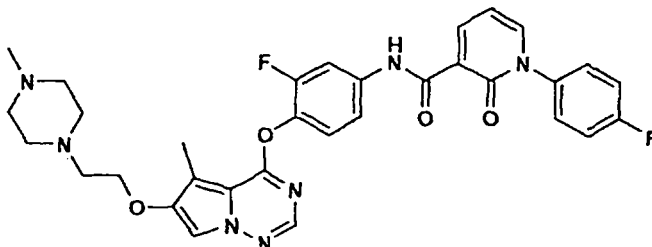
J) *Ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico*

Se agitó a ta durante 4 h una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (bruto, 2,45 g, 12 mmol) y NaOH ac. 6 N (2,5 ml) en metanol (60 ml). Se añadió lentamente a la mezcla de reacción HCl conc. (1 ml) con agitación a ta. Se filtró el precipitado que se formó, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se secó, obteniendo el producto ácido deseado (2,1 g) en forma de un sólido amarillo. Se concentró el filtrado a vacío. Se mezcló el residuo con agua (50 ml) y se lavó con AcOEt (2 x 130 ml). Se secaron las fases de AcOEt sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo con una pequeña cantidad de éter, obteniéndose una 2^a cosecha de producto (195 mg, 2,30 g totales, 82%). RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,47 (dd, 1H, J = 7,2, 2,2 Hz), 8,19 (dd, 1H, J = 6,6, 1,7 Hz), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,42 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 6,78 (t, 1H, J = 7,1 Hz); EM (ESI+) m/z 234,2 (M + H)⁺.

25

30

35



40

45

K) *N-(3-Fluoro-4-(5-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida*

Se añadieron HATU (57 mg, 0,15 mmol, Perseptive Biosystem) y DIEA (0,05 ml, 0,3 mmol, Aldrich) a una disolución de 3-fluoro-4-(5-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iloxi)benzenamina (30 mg, 0,075 mmol) y ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 1 h y se inactivó después mediante la adición de 2 ml de metanol. Se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa. Se combinaron las fracciones deseadas, se concentraron a vacío y se neutralizaron a pH 8 con K₂HPO₄ ac. Se obtuvo el compuesto del título (30 mg, 64%) en forma de un sólido blanco que se recogió mediante filtración y se secó a vacío. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 12,09 (s a, 1H), 8,58 (dd, 1H, J = 7,15, 2,20 Hz, 1H), 8,12 (dd, 1H, J = 6,60, 1,65 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, J = 3,85 Hz), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 4H), 6,72 (t, 1H, J = 9,90 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,71 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 2,60-2,25 (m, 8H), 2,35 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); EM (ESI+) m/z 616,40 (M + H)⁺.

50

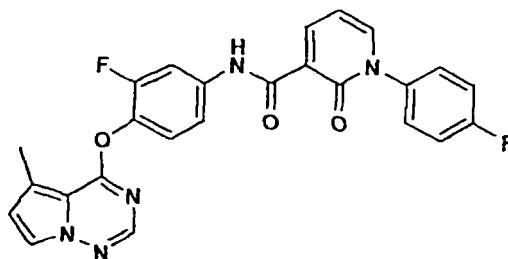
55

60

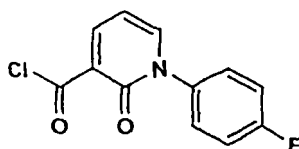
65

ES 2 325 461 T3

Ejemplo 2

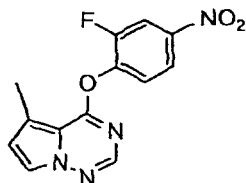


N-(3-Fluoro-4-(5-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



A) Cloruro de 1-(4-fluorofenil)-2-*exo*-1,2-dihidropiridin-3-carbonilo

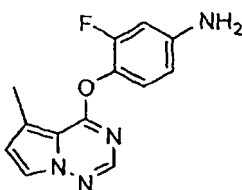
Se añadió cloruro de oxalilo (388 mg, 3 mmol) seguido de una gota de DMF a una suspensión de ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (compuesto J del ejemplo 1, 475 mg, 2,04 mmol). Se agitó la mezcla resultante a ta durante 1 h. Se concentró después la mezcla a vacío, proporcionando el compuesto deseado (500 mg, 100%) en forma de un sólido beis que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.



B) 4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina

Se añadió carbonato de potasio anhidro (6,11 g, 44,24 mmol) a una mezcla de 4-cloro-5-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina (3,37 g, 20,11 mmol, solicitud PCT WO 2000/071129, solicitud de patente de EE.UU. 2003/0186982, cuya descripción se incorpora a la presente por referencia) y 2-fluoro-4-nitrofenol (3,48 g, 22,12 mmol) en DMF anhidra (100 ml) agitada durante 5 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla a 60°C durante 15 h antes de añadir 2-fluoro-4-nitrofenol (1,00 g, 6,37 mmol) y se continuó agitando a 60°C durante 4,5 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con agua y cloruro de litio acuoso al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío, proporcionando un sólido de color tostado. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (Merck KGaA, tamaño de partícula de malla 230-400), eluyendo con cloroformo, proporcionó el compuesto del título (4,19 g, 72%) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,20-8,13 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 7,58-7,53 (m, 1H), 6,69 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 2,62 (s, 3H); EMAR (ESI), 289,0737 (M + H)⁺ calc., 289,0733 (M + H)⁺ encontrado.

ES 2 325 461 T3



5

10

C) *3-Fluoro-4-(5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iloxi)benzenamina*

15

20

Se añadieron cinc en polvo (6,90 g, 105 mmol) y cloruro de amonio (5,64 g, 105 mmol) a una mezcla heterogénea de 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (3,04 g, 10,55 mmol) en metanol anhidro (60 ml) y tetrahidrofurano anhidro (40 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 7 h antes de separar por filtración el catalizador y se concentró a vacío el filtrado hasta un sólido amarillo pálido que se repartió entre cloroformo y agua. Se extrajo después la fase acuosa dos veces con cloroformo. Se lavaron las fases de cloroformo combinadas con agua se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título (2,51 g, 92%) en forma de un sólido. RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 7,08-7,03 (m, 1H), 6,61 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,55-6,45 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); EMAR (ESI), 259,0995 (M + H)⁺ calc, 259,0997 (M + H)⁺ encontrado.

25

30

D) *N-(3-Fluoro-4-(5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iloxi)fenil)-1-(4-fluprofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida*

Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonilo (30 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a una disolución de 3-fluoro-4-(5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-iloxi)benzenamina (62 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (2 ml) y piridina (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 30 min y después se concentró hasta sequedad. Se lavó el residuo con metanol. Se recogió el sólido que se formó mediante filtración y se secó a vacío, dando el compuesto del título (35 mg, 61%). RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 12,10 (s a, 1H), 8,58 (dd, 1H, J = 7,15, 2,20 Hz), 8,12 (dd, 1H, J = 6,60, 1,65 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, J = 2,75 Hz), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 4H), 6,78 (d, 1H, J = 2,75 Hz), 6,72 (t, 1H, J = 7,15 Hz), 2,54 (s, 3H); EM (ESI+) m/z 474,23 (M+ H)⁺.

35

40

45

50

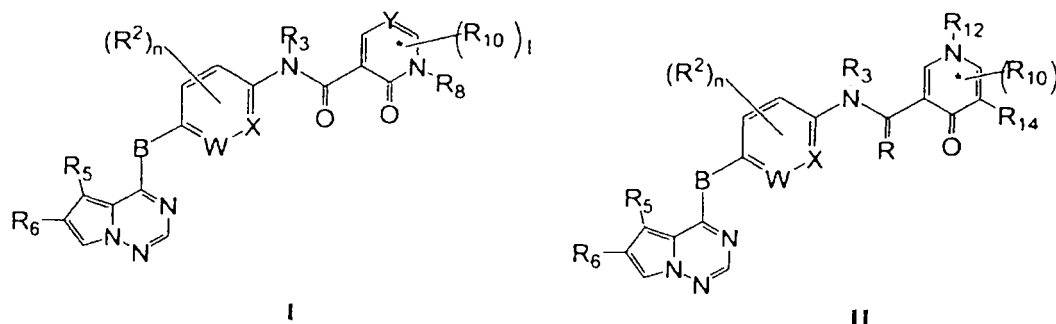
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I o una sal del mismo o la fórmula II o una sal del mismo:



en las que:

cada R^2 es independientemente H, halógeno, ciano, NO_2 , alquilo C_1 a C_6 , alquilo C_1 a C_6 sustituido, cicloalquilo C_3 a C_7 , cicloalquilo C_3 a C_7 sustituido, arilo C_6 a C_{14} , arilo C_6 a C_{14} sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo de 5 a 14 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 14 miembros sustituido;

B es O, S, SO, SO_2 ;

W y X son cada uno independientemente C o N;

Y es CH; R es O;

n y 1 son independientemente 1 a 4;

p es 0 a 4;

R^3 es H o alquilo C_1 a C_6 ;

R^5 y R^6 son independientemente H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , ciano, OR^{26} , $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, CO_2R^{29} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, SO_2R^{32} , $\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$, $\text{NR}^{35}\text{SO}_2\text{R}^{36}$, $\text{NR}^{37}\text{C}(\text{O})\text{R}^{38}$, $\text{NR}^{39}\text{CO}_2\text{R}^{40}$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_p\text{R}^{41}$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_p\text{R}^{42}$, $-\text{OCONH}(\text{CH}_2)_p\text{R}^{42}$, O-alquilaminoalquilo, alquilaminoalquino, alquilo C_1 a C_6 , alquilo C_1 a C_6 sustituido, cicloalquilo C_3 a C_7 , cicloalquilo C_3 a C_7 sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquenalquilo, alquenalquilo sustituido, alquino, alquino sustituido, hidroxialquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

R^8 y R^{14} son arilo C_6 a C_{14} , arilo C_6 a C_{14} sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo C_1 a C_6 , alquilo C_1 a C_6 sustituido, cicloalquilo C_3 a C_7 , cicloalquilo C_3 a C_7 sustituido, arilo C_6 a C_{14} , arilo C_6 a C_{14} sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido;

R^{12} es H, alcoxi, alquilo C_1 a C_6 , alquilo C_1 a C_6 sustituido, cicloalquilo C_3 a C_7 , cicloalquilo C_3 a C_7 sustituido, arilo C_6 a C_{14} , arilo C_6 a C_{14} sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido, $-\text{CO}_2\text{R}^{48}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{49}\text{R}^{50}$, SO_2R^{51} , $\text{SO}_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$;

R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} y R^{53} son independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Y, W y X son CH.

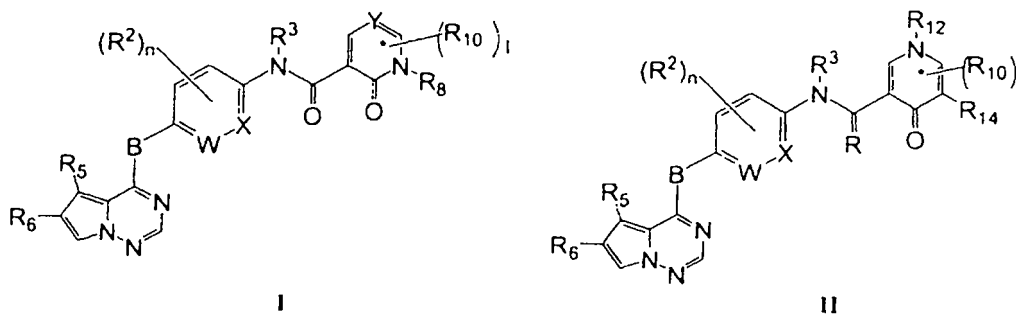
3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{10} es H.

ES 2 325 461 T3

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁸ es un fenilo opcionalmente sustituido con un halo.

5. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por *N*-(3-fluoro-4-(5-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)eto)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida o una sal de la misma y *N*-(3-fluoro-4-(5-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida o una sal de la misma.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene las siguientes fórmula I o una sal del mismo o la fórmula II o una sal del mismo:



en las que:

cada R² es independientemente H, halógeno, ciano, NO₂, alquilo C₁ a C₆, alquilo C₁ a C₆ sustituido, cicloalquilo C₃ a C₇, cicloalquilo C₃ a C₇ sustituido, arilo C₆ a C₁₄, arilo C₆ a C₁₄ sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo de 5 a 14 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 14 miembros sustituido;

B es O, S, SO, SO₂;

W y X son cada uno independientemente C o N;

Y es CH;

R es O;

n y l son independientemente 1 a 4;

cada R¹⁰ es independientemente H, alquilo C₁ a C₆, alquilo C₁ a C₆ sustituido, cicloalquilo C₃ a C₇, cicloalquilo C₃ a C₇ sustituido, arilo C₆ a C₁₄, arilo C₆ a C₁₄ sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido;

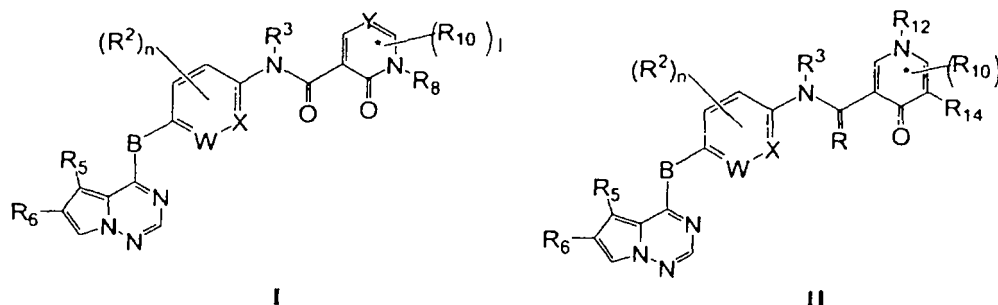
R⁸ y R¹⁴ son arilo C₆ a C₁₄, arilo C₆ a C₁₄ sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido;

R⁵ y R⁶ son independientemente H, halógeno, haloalquilo, NO₂, ciano, OR²⁶, NR²⁷R²⁸, CO₂R²⁹, C(O)NR³⁰R³¹, SO₂R³², SO₂NR³³R³⁴, NR³⁵SO₂R³⁶, NR³⁷C(O)R³⁸, NR³⁹CO₂R⁴⁰, -CO(CH₂)_pR⁴¹, -CONH(CH₂)_pR⁴², -OCONH(CH₂)_pR⁴², O-alquilaminoalquilo, alquilaminoalquinilo, alquilo C₁ a C₆, alquilo C₁ a C₆ sustituido, cicloalquilo C₃ a C₇, cicloalquilo C₃ a C₇ sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, hidroxialquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹ y R⁴² son independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.

ES 2 325 461 T3

7. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula I o una sal del mismo o que tiene la fórmula II o una sal del mismo para tratar cáncer en un paciente necesitado de dicho tratamiento, en el que dicho cáncer depende de la activación de Met, en el que dicha activación de Met está regulada mediante amplificación génica, una mutación activada de MET y/o estimulación de HGF:



en las que:

cada R^2 es independientemente H, halógeno, ciano, NO_2 , alquilo C_1 a C_6 , alquilo C_1 a C_6 sustituido, cicloalquilo C_3 a C_7 , cicloalquilo C_3 a C_7 sustituido, arilo C_6 a C_{14} , arilo C_6 a C_{14} sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo de 5 a 14 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 14 miembros sustituido;

B es O, S, SO, SO_2 ;

W y X son cada uno independientemente C o N;

Y es CH;

R es O;

n y 1 son independientemente 1 a 4;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo C_1 a C_6 , alquilo C_1 a C_6 sustituido, cicloalquilo C_3 a C_7 , cicloalquilo C_3 a C_7 sustituido, arilo C_6 a C_{14} , arilo C_6 a C_{14} sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido;

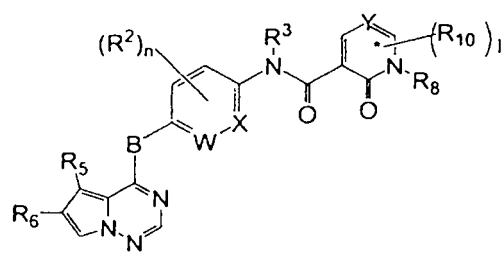
R^8 y R^{14} son arilo C_6 a C_{14} , arilo C_6 a C_{14} sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido;

R^5 y R^6 son independientemente H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , ciano, OR^{26} , $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, CO_2R^{29} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, SO_2R^{32} , $\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$, $\text{NR}^{35}\text{SO}_2\text{R}^{36}$, $\text{NR}^{37}\text{C}(\text{O})\text{R}^{38}$, $\text{NR}^{39}\text{CO}_2\text{R}^{40}$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_p\text{R}^{41}$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_p\text{R}^{42}$, $-\text{OCONH}(\text{CH}_2)_p\text{R}^{42}$, O-alquilaminoalquilo, alquilaminoalquinilo, alquilo C_1 a C_6 , alquilo C_1 a C_6 sustituido, cicloalquilo C_3 a C_7 , cicloalquilo C_3 a C_7 sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, hidroxialquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

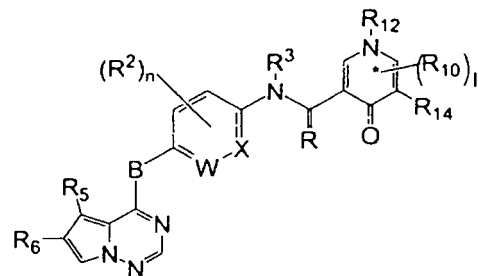
R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} y R^{42} son independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.

8. El compuesto que tiene la fórmula I o una sal del mismo o que tiene la fórmula II o una sal del mismo para tratar cáncer según la reivindicación 7, en el que dicho compuesto se combina con al menos un agente anticanceroso adicional en forma(s) adecuada(s) para administración simultánea o secuencial.

9. El compuesto que tiene la fórmula I o una sal del mismo o que tiene la fórmula II o una sal del mismo para tratar cáncer según la reivindicación 7, en el que dicho cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rhabdomioma, MFH/fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, melanoma o mesotelioma.



I



II

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65