

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 450 566**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2005 E 05848812 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 1827434**

(54) Título: **Análogos de quinazolina y quinolinas y su uso como medicamentos para tratar el cáncer**

(30) Prioridad:

30.11.2004 US 632271 P

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

25.03.2014

(73) Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US**

(72) Inventor/es:

**KIM, TAE-SEONG;
BELLON, STEVEN;
BOOKER, SHON;
D'ANGELO, NOEL;
DOMINGUEZ, CELIA;
FELLOWS, INGRID;
LEE, MATTHEW;
LIU, LONGBIN;
RAINBEAU, ELIZABETH;
SIEGMUND, AARON C.;
TASKER, ANDREW;
XI, NING y
CHENG, YUAN**

(74) Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 450 566 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

Análogos de quinazolina y quinolinas y su uso como medicamentos para tratar el cáncer.

Esta invención se encuentra en el campo de los agentes farmacéuticos y se refiere específicamente a compuestos, a composiciones y a compuestos para su uso en el tratamiento de cáncer.

5 Las proteínas cinasas representan una gran familia de proteínas, que desempeñan un papel fundamental en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, manteniendo el control sobre la función celular. Una lista parcial de tales cinasas incluye ab1, Akt, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. La inhibición de tales cinasas se ha convertido en una importante diana terapéutica.

10 Se conoce que determinadas enfermedades están asociadas con una desregulación de la angiogénesis, por ejemplo neovascularización ocular, tales como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, tal 15 como una enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática, especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide) u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o tras un trasplante, endometriosis y enfermedades neoplásicas, por ejemplo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias).

20 En el centro de la red que regula el crecimiento y la diferenciación del sistema vascular y sus componentes, tanto durante el desarrollo embrionario como en el crecimiento normal, y en un amplio número de enfermedades y anomalías patológicas, se encuentra el factor angiogénico conocido como "factor de crecimiento endotelial vascular" (VEGF; denominado originariamente "factor de permeabilidad vascular", VPF), junto con sus receptores celulares (véase G. Breier *et al.*, Trends in Cell Biology, 6:454-456 (1996)).

25 VEGF es una glicoproteína de 46 kDa con uniones disulfuro, dimérica relacionada con el "factor de crecimiento derivado de plaquetas" (PDGF); se produce por líneas celulares normales y líneas celulares tumorales; es un mitógeno específico de células endoteliales; muestra actividad angiogénica en sistemas de prueba *in vivo* (por ejemplo, cornea de conejo); es quimiotáctico para las células endoteliales y los monocitos; e induce activadores del plasminógeno en células endoteliales, que están implicados en la degradación proteolítica de la matriz extracelular durante la formación de capilares. Se conocen varias isoformas de VEGF, que muestran actividad biológica comparable, pero que difieren en el tipo de células que las secretan y en su capacidad de unión a heparina. 30 Además, existen otros miembros de la familia de VEGF, tales como el "factor de crecimiento placentario" (PIGF) y VEGF-C.

35 Los receptores de VEGF (VEGFR) son tirosina cinasas receptoras transmembrana. Se caracterizan por un dominio extracelular con siete dominios de tipo inmunoglobulina y un dominio tirosina cinasa intracelular. Se conocen diversos tipos de receptor de VEGF, por ejemplo VEGFR-1 (también conocido como flt-1), VEGFR-2 (también conocido como KDR) y VEGFR-3.

40 Un gran número de tumores del ser humano, especialmente gliomas y carcinomas, expresan altos niveles de VEGF y sus receptores. Esto ha conducido a la hipótesis de que el VEGF liberado por células tumorales estimula el crecimiento de capilares sanguíneos y la proliferación del endotelio tumoral de manera paracrino y a través del riego sanguíneo mejorado, acelera el crecimiento tumoral. El aumento de la expresión de VEGF podría explicar la aparición de edema cerebral en pacientes con glioma. Una evidencia directa del papel de VEGF como factor de angiogénesis tumoral *in vivo* se muestra en estudios en los que se inhibió la expresión de VEGF o la actividad de VEGF. Esto se logró con anticuerpos anti-VEGF, con mutantes de VEGFR-2 dominantes negativos que inhibieron la transducción de señales, y con técnicas de ARN de VEGF antisentido. Todos los enfoques condujeron a una reducción en el crecimiento de líneas celulares de glioma u otras líneas celulares tumorales *in vivo* como resultado de la angiogénesis tumoral inhibida.

45 Se considera la angiogénesis como un requisito previo absoluto para tumores que crecen más allá de un diámetro de aproximadamente 1-2 mm; hasta este límite, pueden suministrarse oxígeno y nutrientes a las células tumorales mediante difusión. Por tanto cada tumor, independientemente de su origen y su causa, depende de la angiogénesis para su crecimiento tras haber alcanzado un tamaño determinado.

50 Tres mecanismos principales desempeñan una parte importante en la actividad de inhibidores de la angiogénesis frente a tumores: 1) inhibición del crecimiento de los vasos, especialmente capilares, para dar tumores latentes avasculares, con el resultado de que no hay crecimiento tumoral neto debido al equilibrio que se logra entre muerte y proliferación celular; 2) prevención de la migración de células tumorales debido a la ausencia de flujo sanguíneo hasta y desde los tumores; y 3) inhibición de la proliferación de células endoteliales, evitando así el efecto de estimulación del crecimiento paracrino ejercido sobre el tejido circundante por las células endoteliales que normalmente revisten los vasos. Véase R. Connell y J. Beebe, Exp. Opin. Ther. Patents, 11:77-114 (2001).

Los VEGF son únicos porque son los únicos factores de crecimiento angiogénicos conocidos que contribuyen a la hiperpermeabilidad vascular y la formación de edema. En efecto, la hiperpermeabilidad vascular y el edema que está asociado con la expresión o administración de muchos otros factores de crecimiento parecen estar mediados por la producción de VEGF.

- 5 Las citocinas inflamatorias estimulan la producción de VEGF. La hipoxia da como resultado una regulación por incremento marcada de VEGF en numerosos tejidos, de ahí que las situaciones que implican infarto, oclusión, isquemia, anemia o deterioro circulatorio provoquen normalmente respuestas mediadas por VEGF/VPF. La hiperpermeabilidad vascular, el edema asociado, la alteración del intercambio transendotelial y la extravasación macromolecular, que a menudo está acompañada por diapédesis, pueden dar como resultado una deposición excesiva de la matriz, proliferación aberrante del estroma, fibrosis, etc. Por tanto, la hiperpermeabilidad mediada por VEGF puede contribuir significativamente a trastornos con estas características etiológicas. Como tal, los reguladores de la angiogénesis se han convertido en una importante diana terapéutica.

10 El receptor del factor de crecimiento de hepatocitos ("c-Met") es una tirosina cinasa receptora única que se muestra que se sobreexpresa en una variedad de tumores malignos. c-Met comprende normalmente, en su forma nativa, una proteína tirosina cinasa transmembrana de 190 kDa heterodimérica (una cadena α de 50 kDa con uniones disulfuro y una cadena β de 145 kDa con uniones disulfuro) (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84:6379-6383 (1987)). c-Met se expresa principalmente en células epiteliales y la estimulación de c-Met conduce a dispersión, angiogénesis, proliferación y metástasis. (Véase Cytokine and Growth Factor Reviews, 13:41-59 (2002)).

15 20 El ligando para c-Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (también conocido como factor de dispersión, HGF y SF). HGF es una proteína heterodimérica secretada por células de origen mesodérmico (Nature, 327:239-242 (1987); J. Cell Biol., 111:2097-2108 (1990)).

25 30 Se han descrito diversas actividades biológicas para HGF a través de la interacción con c-met (Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the c-Met Receptor, Goldberg y Rosen, eds., Birkhauser Verlag-Basel, 67-79 (1993)). El efecto biológico de HGF/SF puede depender, en parte, de la célula diana. HGF induce un espectro de actividades biológicas en células epiteliales, incluyendo mitogénesis, estimulación de la motilidad celular y fomento de la invasión de la matriz (Biochem. Biophys. Res. Comm., 122:1450-1459 (1984); Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88:415-419 (1991)). Estimula la motilidad e invasividad de células de carcinoma, habiéndose implicado la primera en la migración de células requerida para la metástasis. HGF también puede actuar como "factor de dispersión", una actividad que fomenta la disociación de células epiteliales y endoteliales vasculares (Nature, 327:239-242 (1987); J. Cell Biol., 111:2097-2108 (1990); EMBO J., 10:2867-2878 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:649-653 (1993)). Por tanto, se cree que HGF es importante en la invasión tumoral (Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the c-Met Receptor, Goldberg y Rosen, eds., Birkhauser Verlag-Basel, 131-165 (1993)).

35 40 HGF y c-Met se expresan a niveles anómalamente altos en una gran variedad de tumores sólidos. Se han observado altos niveles de HGF y/o c-Met en tumores de hígado, mama, páncreas, pulmón, riñón, vejiga, ovario, cerebro, próstata, vesícula y mieloma además de muchos otros. Se ha investigado el papel de HGF/c-Met en la metástasis en ratones usando líneas celulares transformadas con HGF/c-Met (J. Mol. Med., 74:505-513 (1996)). También se ha sugerido que la sobreexpresión del oncogén de c-Met desempeña un papel en la patogenia y la progresión de tumores de tiroides derivados del epitelio folicular (Oncogene, 7:2549-2553 (1992)). HGF es un morfogén (Development, 110:1271-1284 (1990); Cell, 66:697-711 (1991)) y un potente factor angiogénico (J. Cell Biol., 119:629-641 (1992)).

45 Un trabajo reciente sobre la relación entre la inhibición de la angiogénesis y la supresión o reversión de la progresión tumoral muestra una gran promesa en el tratamiento de cáncer (Nature, 390:404-407 (1997)), especialmente el uso de múltiples inhibidores de la angiogénesis en comparación con el efecto de un único inhibidor. Puede estimularse la angiogénesis por HGF, así como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF).

50 55 La angiogénesis, el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura existente y la arteriogénesis, la remodelación de pequeños vasos para dar vasos de conducción más grandes son ambos aspectos fisiológicamente importantes del crecimiento vascular en tejidos de adulto. Estos procesos de crecimiento vascular se requieren para procesos beneficiosos tales como reparación de tejidos, cicatrización de heridas, recuperación de isquemia de tejido y ciclos menstruales. También se requieren para el desarrollo de estados patológicos tales como el crecimiento de neoplasias, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, determinadas formas de degeneración macular y determinadas patologías inflamatorias. La inhibición del crecimiento vascular en estos contextos también ha mostrado efectos beneficiosos en modelos con animales preclínicos. Por ejemplo, la inhibición de la angiogénesis mediante el bloqueo del factor de crecimiento endotelial vascular o su receptor ha dado como resultado la inhibición del crecimiento tumoral y retinopatía. Además, el desarrollo de tejido de pannus patológico en artritis reumatoide implica angiogénesis y podría bloquearse mediante inhibidores de angiogénesis.

La capacidad para estimular el crecimiento vascular tiene una utilidad potencial para el tratamiento de patologías inducidas por isquemia tales como infarto de miocardio, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad vascular

periférica y accidente cerebrovascular. La formación de nuevos vasos y/o la expansión de pequeños vasos en tejidos isquémicos previene la muerte de tejido isquémico e induce reparación de tejido. Se sabe que determinadas enfermedades están asociadas con una desregulación de la angiogénesis, por ejemplo neovascularización ocular, tal como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis,

5 hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, tal como una enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática, especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide), u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o tras un trasplante, endometriosis, y enfermedades neoplásicas, por ejemplo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias). El tratamiento de la malaria y enfermedades virales relacionadas también puede estar mediado por HGF y cMet.

10 También se han observado niveles elevados de HGF y c-Met en entornos no oncológicos, tales como hipertensión, infarto de miocardio y artritis reumatoide. Se ha observado que los niveles de HGF aumentan en el plasma de pacientes con insuficiencia hepática (Gohda *et al.*, citado anteriormente) y en el plasma (Hepatol., 13:734-750 (1991)) o suero (J. Biochem., 109:8-13 (1991)) de animales con daño hepático inducido de manera experimental. También se ha mostrado que HGF es un mitógeno para determinados tipos celulares, incluyendo melanocitos, 15 células tubulares renales, queratinocitos, determinadas células endoteliales y células de origen epitelial (Biochem. Biophys. Res. Commun., 176:45-51 (1991); Biochem. Biophys. Res. Commun., 174:831-838 (1991); Biochem., 30:9768-9780 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:415-419 (1991)). Se ha postulado que tanto el protooncogén de c-Met como HGF desempeñan un papel en reacciones de la microglía que dan lesiones del SNC (Oncogene, 8:219-222 (1993)).

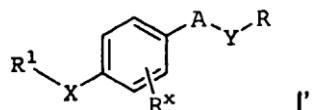
20 Las células SCC metastásicas sobreexpresan c-Met y tienen una potenciación de la tumorigénesis y metástasis *in vivo* [G. Gong *et al.*, Oncogene, 23:6199-6208 (2004)]. Se requiere c-Met para la supervivencia de las células tumorales [N. Shinomiya *et al.*, Cancer Research, 64:7962-7970 (2004)]. Para una revisión general véase C. Birchmeier *et al.*, Nature Reviews/Molecular Biology 4:915-925 (2003).

25 En vista del papel de HGF y/o c-Met en la potenciación o el fomento de tales enfermedades o estados patológicos, sería útil disponer de un medio de reducción o inhibición sustancial de uno o más de los efectos biológicos de HGF y su receptor. Por tanto, un compuesto que reduce el efecto de HGF sería un compuesto útil. No se han descrito anteriormente los compuestos de la presente invención como inhibidores de la angiogénesis tales como para el tratamiento de cáncer.

30 La solicitud de patente japonesa de Kirin JP11158149, publicada el 28 de noviembre de 1997, describe compuestos de fenilo sustituidos. La publicación de Kirin WO 00/43366 describe compuestos de fenilo sustituidos. La publicación de Kirin WO 03/000660 describe compuestos de fenilo sustituidos. Se describen quinolinas sustituidas en la patente estadounidense n.º 6.143.764. El documento WO 02/32872 describe quinolinas sustituidas. La solicitud de patente WO 00/47212 describe derivados de quinazolina sustituidos. La solicitud de patente WO 98/37079 describe compuestos N-heterocíclicos sustituidos. Kubo *et al.*, Biorg. Med. Chem., 11:5117-33 (2003) describen derivados de 35 fenoxiquinolina. La solicitud de patente WO 04/46133, publicada el 3 de junio de 2004, describe amino-heterociclos para tratar el dolor. La solicitud de patente WO 03/004472, publicada el 16 de enero de 2003, describe pirazin-2-carboxamidas. El documento JP63145272, publicado el 17 de junio de 1988, describe 4,5-dihidro-6-(4-fenilo sustituido)-3(2H)-piridazinonas. Kamel, *et al.*, Egyptian J. of Pharm. Sci., 38:61-69 (1997) describen fenoxiquinolinas 4-sustituidas. La solicitud de patente WO 04/18430, publicada el 4 de marzo de 2004, describe derivados de 40 quinolina. La solicitud de patente WO 02/32872, publicada el 25 de abril de 2002, describe derivados de urea. La solicitud de patente WO 04/37784, publicada el 6 de mayo de 2004, describe pirrolidonas sustituidas. La solicitud de patente WO 00/50405 publicada el 31 de agosto de 2000, describe quinolin-6-carboxamidas. La solicitud de patente WO 04/083235, publicada el 30 de septiembre de 2004, describe compuestos aromáticos de azaheterociclico.

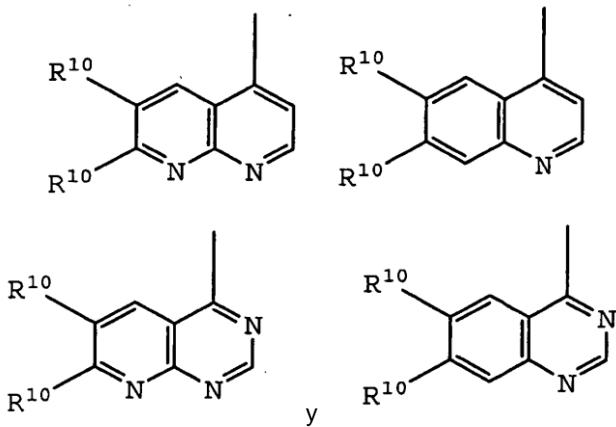
45 Los compuestos de la presente invención no se han descrito como inhibidores de c-Met tal como para el tratamiento de cáncer.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I'



50 en la que R se selecciona de arilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, H, -OH, alquilamino, alquilo sustituido o no sustituido y alquenilo sustituido o no sustituido y alquinilo sustituido o no sustituido;

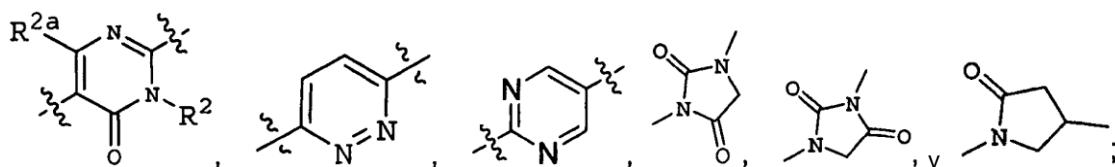
en la que R¹ se selecciona de



en las que R¹⁰ se selecciona de alcoxilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alcoxilo C₁₋₃, heterociclico de 5-6 miembros-alcoxilo C₁₋₃, cicloalquil C₄₋₆-alcoxilo C₁₋₃, heterociclico de 5-6 miembros-(hidroxialcoxilo) C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₆-(hidroxialcoxilo) C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂-alcoxilo C₁₋₃, feniloxi-alcoxilo C₁₋₃, heterociclioxil de 5-6 miembros-alcoxilo C₁₋₃, cicloalquioxo-alcoxilo C₁₋₃, heterociclioxilo de 5-6 miembros y cicloalquioxilo C₃₋₆;

5

en la que A se selecciona de



en las que R² se selecciona de H, alquilo C₁₋₃, aril-alquilo C₁₋₃ y heterociclico-alquilo C₁₋₃; y

en las que R^{2a} se selecciona de H y metilo;

10 en la que X se selecciona de O, S, NR² y CR³R⁴;

en la que Y se selecciona de un enlace directo, -NR^a(CR³R⁴)_p-, -O(CR³R⁴)_p-, -(CR³R⁴)_p-, -S(=O)(CR³R⁴)_p-, -CO₂-, -C(=O)NH- y -C(=O)(CR³R⁴)_p-, en la que Y está orientada en cualquier dirección;

en la que R^a se selecciona de H, alquilo, heterociclico, arilo, arilalquilo, heterocicliclalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, R⁵R⁵N(=C=O)- y R⁵-(=O)-; en la que R^a está opcionalmente sustituido;

15 en la que R³ y R⁴ se selecciona cada uno independientemente de H, alquilo, arilo, heterociclico, arilalquilo, heterocicliclalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, R⁶ y alquilo sustituido con R⁶;

en la que R⁵ se selecciona de H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, alquiltioalquilo, arilalquilo, heterocicliclalquilo, cicloalquilarquilo, arilo, heterociclico, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo;

20 en la que R^{5a} se selecciona de H, alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterocicliclalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclico, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, alquiltioalquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo;

en la que R⁶ se selecciona de ciano, -OR², -SR², halo, -SO₂R², -C(=O)R², -SO₂NR²R⁵, -NR⁵C(=O)OR², -NR⁵C(=O)NR⁵R², -NR⁵C(=O)R², -CO₂R², -C(=O)NR²R⁵ y -NR²R⁵;

en la que R^{6a} se selecciona de ciano, -OR², -SR², halo, -SO₂R², -C(=O)R², -SO₂NR²R⁵, -NR⁵C(=O)OR², -NR⁵C(=O)NR⁵R², -NR⁵C(=O)R², -CO₂R², -C(=O)NR²R⁵ y -NR²R⁵;

25 en la que R^x se selecciona de H, halo, -NH₂, -OH, -CO₂H, alquilamino C_{1-C6}, alquilo C_{1-C6}, alcoxilo C_{1-C6} y haloalquilo C_{1-C6};

en la que p es 0, 1, 2 ó 3; y

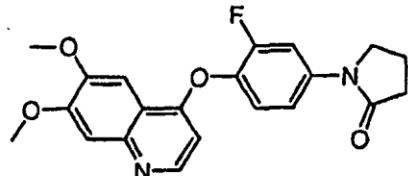
en la que t es 0, 1 ó 2;

30 en la que cada resto alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclico y alcoxilo de cualquier R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R^a está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, -NH₂, -OH, -CO₂H, R^{6a}, OR^{5a}, alquilamino C_{1-C6}, alquilo C_{1-C6}, alcoxilo C_{1-C6}, haloalquilo C_{1-C6}, dialquilamino C_{1-C6}, alquilamino C_{1-C6}-alquilo C_{1-C6}, hidroxialquilamino C_{1-C6}, alquilamino C_{1-C6}-alquilamino C_{1-C6}, fenilo y heterociclico;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

siempre que R¹ no sea 6,7-dietoxi-quinazolin-4-ilo, cuando A es 5-pirimidinilo, X es NH, Y es un enlace, R es H y R^X es hidrógeno y

siempre que el compuesto de fórmula I' no sea



5

En una realización preferida la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I' y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado de

2-bencil-5-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-6-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;

10 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(3-fluoro-4-((7-(((2R)-2-hidroxi-3-(4-morfolinil)-propil)oxi)-6-(metoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(1-pirrolidinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;

15 5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil]-2-(3-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-metiltio-4(3H)-pirimidinona;

5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona;

5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-((2-fluorofenil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;

20 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-ciclopentil-3-metil-4(3H)-pirimidinona;

5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-((4-fluorofenil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;

25 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((4-metilfenil)amino)-4(3H)-pirimidinona;

5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4(3H)-pirimidinona;

2-(4-(dimetilamino)fenil)amino)-5-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;

30 2-((2,2-dimetilpropil)amino)-5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;

5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona;

5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((2-metilpropil)amino)-4(3H)-pirimidinona;

5-(4-(6,7-bis(metoxi)-4-quinoliniloxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(metil(fenil)amino)-4(3H)-pirimidinona;

5-(4-(6,7-bis(metoxi)-4-quinoliniloxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((1-feniletil)amino)-4(3H)-pirimidinona;

35 5-(4-(6,7-bis(metoxi)-4-quinoliniloxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-fenil-4(3H)-pirimidinona;

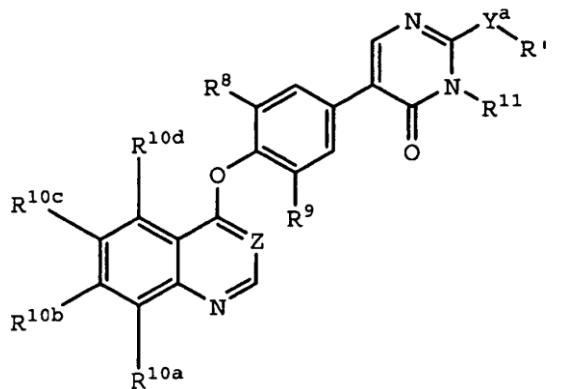
5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(1-pirrolidinil)-4(3H)-pirimidinona;

- 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((3-metilbutil)(fenil)amino)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(3-fluoro-4-(6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-((4-fluorofenil)metil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((fenilmetoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-((ciclopropilmel)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((fenilmetil)amino)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(4-((7-(3-(4-etyl-1-piperazinil)propoxi)-6-metoxi-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-((4-metilfenil)metil)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(3-fluoro-4-((7-((3-(4-hidroxi-1-piperidinil)propil)oxi)-6-metoxi-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
- 15 1-bencil-4-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-piperazin-2,5-diona;
- 5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-metil-2-(piridin-2-ilamino)-3H-pirimidin-4-oná,
- 2-(amino-fenil-metil)-5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-metil-3H-pirimidin-4-oná,
- 5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-metil-2-[1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-3-ilamino]-3H-pirimidin-4-oná;
- 20 5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-metil-2-(1-propil-piperidin-3-ilamino)-3H-pirimidin-4-oná;
- 2-(1-acetil-piperidin-3-ilamino)-5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-metil-3H-pirimidin-4-oná;
- 3-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-metil-6-(3-piridinilamino)-2(1H)-piridinona;
- 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(ciclohexilamino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;
- 25 5-(3-fluoro-4-((6-(metoxi)-7-((3-(4-morfolinil)-propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-(hidroxi(fenil)metil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((2-feniletil)amino)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;
- 30 5-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((1R)-1-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(3-fluoro-4-((6-(metoxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-((4-(metoxi)fenil)amino)-4(3H)-pirimidinona;
- 35 2-((4-clorofenil)amino)-5-(3-fluoro-4-((6-(metoxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(3-fluoro-4-((7-hidroxi-6-(metoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(3-fluoro-4-((6-(metoxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilcarbonil)-4(3H)-pirimidinona;
- 40 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
- {2-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-pirimidin-5-il}-fenilamina;

- 2-(4-(6,7-dimetoxinaftalen-1-iloxi)-3-fluorofenil)-N-isopentil-N-fenilpirimidin-5-amina;
 {6-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-piridazin-3-il}-fenil-amina;
 4-[4-(6-bencil-piridazin-3-il)-2-fluoro-fenoxy]-6,7-dimetoxi-quinolina;
 4-[2-fluoro-4-(6-fenoxy-piridazin-3-il)-fenoxy]-6,7-dimetoxi-quinolina,
- 5 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(3-clorofenil)-3-piridazinamina;
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-metil-N-fenil-3-piridazinamina;
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2-clorofenil)-3-piridazinamina;
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-clorofenil)-N-fenil-3-piridazinamina;
 4-((4-(6-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-3-piridazinil)-2-fluorofenil)oxi)-6,7-bis(metoxi)quinolinas;
- 10 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(3-fluorofenil)-3-piridazinamina;
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2-(metoxi)fenil)-3-piridazinamina;
 6-(3-fluoro-4-((6-(metoxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-N-fenil-3-piridazinamina;
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-fenil-3-piridazinamina;
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetyl)-3-piridazinamina;
- 15 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-ciclopentil-3-piridazinamina;
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2,3-dimetilfenil)-3-piridazinamina;
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2-metilfenil)-3-piridazinamina;
 1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-(fenoximetil)pirrolidin-2-on;a;
 N-(1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)benzamida;
- 20 4-benzoyl-1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)pirrolidin-2-on;a;
 1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-(metoxi(fenil)metil)pirrolidin-2-on;a;
 1-bencil-3-(4-(7-(benciloxy)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)imidazolidin-2,4-diona;
 1-bencil-3-(3-fluoro-4-(6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)quinolin-4-iloxi)fenil)imidazolidin-2,4-diona;
 1-(3-fluoro-4-((6-(metoxi)-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-imidazolidinona;
- 25 1-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-4-((etoxi)(fenil)metil)-2-pirrolidinona;
 1-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-4-(fenil(propoxi)metil)-2-pirrolidinona;
 3-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-(fenilmetil)-2,4-imidazolidindiona;
 1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-4-(metoxi-fenil-metil)-pirrolidin-2-on;a;
 3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-5-metil-imidazolidin-2,4-diona;
- 30 5-bencil-3-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-imidazolidin-2,4-diona,
 1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-(fenil-propoxi-metil)-pirrolidin-2-on;a;
 1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-(fenil-propoxi-metil)-pirrolidin-2-on;a;
 3-[4-(7-benciloxy-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-1-fenil-imidazolidin-2,4-diona;
 3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-1-isobutil-imidazolidin-2,4-diona;
- 35 5-bencil-3-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-1-metil-imidazolidin-2,4-diona;
 3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-1-fenetyl-imidazolidin-2,4-diona,
 1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-(fenil-propoxi-metil)-pirrolidin-2-on;a;

- 1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-(fenil-propoxi-metil)-pirrolidin-2-ona;
 4-bencil-1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-pirrolidin-2-ona;
 4-bencil-1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-pirrolidin-2-ona;
 3-bencil-1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-imidazolidin-2,4-diona; y
 5 1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-fenoximetil-pirrolidin-2-ona.

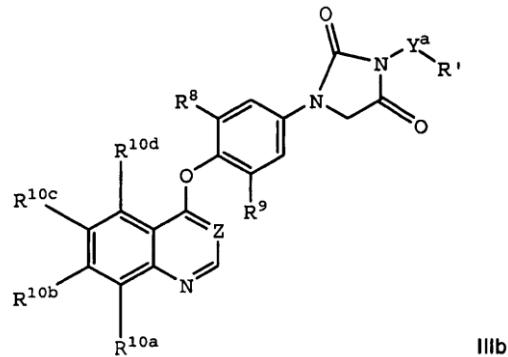
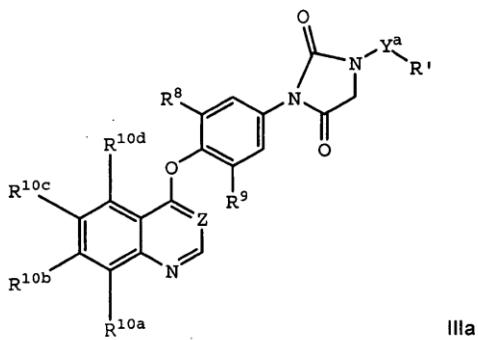
En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula II



en la que Y^a se selecciona de un enlace, $-NR^b(CH_2)_p-$ y $-CH_2-$; en la que p es 0, 1, 2 ó 3; en la que R^b es H o alquilo C_{1-3} ,

- 10 en la que Z es CH o N;
 en la que R' se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , dialquilamino C_{1-3} y un fenilo no sustituido o sustituido;
 en la que R^8 se selecciona de H, fluoro, cloro y metilo;
 en la que R^9 se selecciona de H, metilo y fluoro;
- 15 en la que R^{10a} y R^{10d} son ambos H; y en la que R^{10b} y R^{10c} se seleccionan independientemente de 4-morfolinopropoxilo, 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxilo, pirrolidin-1-ilpropoxilo, 1-pirrolidiniletoxilo, 4-piperidiniloxipropoxilo, (4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxilo, triazinilpropoxilo, 3-(piperidin-4-il)propoxilo, dimetilaminoetoxilo, dimetilaminopropoxilo y metoxilo;
- en la que R^{11} es H o metilo;
 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 20 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula II, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado de
 2-bencil-5-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
- 25 5-(3-fluoro-4-((7-(((2R)-2-hidroxi-3-(4-morfolinil)-propil)oxi)-6-metoxi-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(1-pirrolidinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
 5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- 30 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona;
 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-((4-fluorofenil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;
 2-((4-(dimetilamino)fenil)amino)-5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-

- 4(3H)-pirimidinona;
- 2-((2,2-dimetilpropil)amino)-5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-((4-fluorofenil)metil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(4-((7-(3-(4-etyl-1-piperazinil)propoxi)-6-metoxi-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-((4-metilfenil)metil)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(3-fluoro-4-((7-((3-(4-hidroxi-1-piperidinil)propil)oxi)-6-metoxi-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-((4-metoxifenil)amino)-4(3H)-pirimidinona;
- 2-((4-clorofenil)amino)-5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona; y
- 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona.
- 25 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula IIIa o IIIb



en las que Y^a se selecciona de un enlace, $-NR^b(CH_2)_p-$, $-N(CH_2CH_2CH(CH_3)_2)-$, $-NHCH_2(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$ y $-CH_2-$; en las que p es 0, 1, 2 ó 3; en las que R^b es H o alquilo C_{1-3} ,

en las que Z es CH o N;

en las que R' se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , dialquilamino C_{1-3} y un anillo no sustituido o sustituido seleccionado de fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidroindolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo y tienilo;

en las que R^8 se selecciona de H, fluoro, cloro y metilo;

en las que R^9 se selecciona de H, metilo y fluoro; y

10 en las que R^{10a} y R^{10d} son ambos H; y en las que R^{10b} y R^{10c} se seleccionan independientemente de 4-morfolinopropoxilo, 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxilo, pirrolidin-1-ilpropoxilo, 1-pirrolidiniletoxilo, 4-piperidiniloxipropoxilo, (4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxilo, triazinilpropoxilo, 3-(piperidin-4-il)propoxilo, dimetilaminoetoxilo, dimetilaminopropoxilo y metoxilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

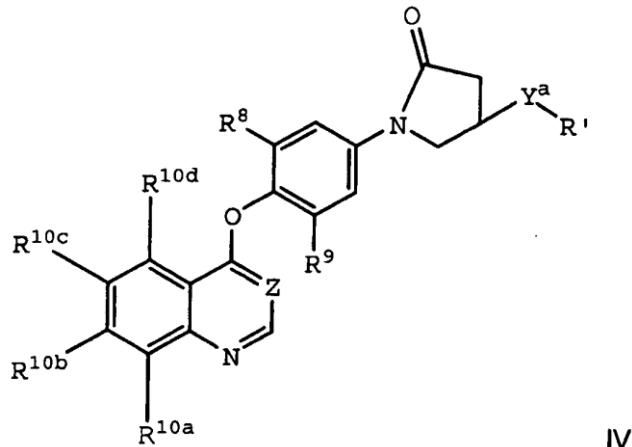
15 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula IIIa o IIIb, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado de

5-bencil-3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-imidazolidin-2,4-diona,

5-bencil-3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-1-metil-imidazolidin-2,4-diona; y

3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-1-fenetil-imidazolidin-2,4-diona.

20 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula IV



en la que Y^a se selecciona de un enlace directo, $-CO_2-$, $-C(=O)NH-$, $-NR^b(CH_2)_p-$, $-CH_2O-$, $\begin{array}{c} OR^b \\ | \\ CH \end{array}$ y $-CH_2-$; en la que p es 0, 1, 2 ó 3; en la que R^b es H o alquilo C_{1-3} ;

en la que Z es CH o N;

25 en la que R' se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , dialquilamino C_{1-3} y un anillo no sustituido o sustituido seleccionado de fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidroindolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo y tienilo;

en la que R^8 se selecciona de H, fluoro, cloro y metilo;

30 en la que R^9 se selecciona de H, metilo y fluoro; y

en la que R^{10a} y R^{10d} son ambos H; y en la que R^{10b} y R^{10c} se seleccionan independientemente de 4-morfolinopropoxilo, 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxilo, pirrolidin-1-ilpropoxilo, 1-pirrolidiniletoxilo, 4-piperidiniloxipropoxilo, (4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxilo, triazinilpropoxilo, 3-(piperidin-4-il)propoxilo, dimetilaminoetoxilo, dimetilaminopropoxilo y metoxilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

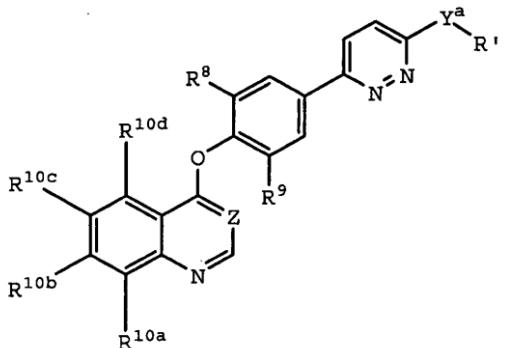
En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula IV, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado de

1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-4-(metoxi-fenil-metil)-pirrolidin-2-ona;

5 1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-(fenil-propoxi-metil)-pirrolidin-2-ona; y

4-bencil-1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-pirrolidin-2-ona.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula V



V

en la que Y^a es un enlace directo, $-NR^b(CH_2)_p-$ o $-CH_2-$; en la que p es 0, 1, 2 ó 3; en la que R^b es H o alquilo C₁₋₃,

10 en la que Z es CH o N;

en la que R' se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₃ y un fenilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo C₃₋₆;

en la que R⁸ se selecciona de H, fluoro, cloro y metilo;

en la que R⁹ se selecciona de H, metilo y fluoro; y

15 en la que R^{10a} y R^{10d} son ambos H; y en la que R^{10b} y R^{10c} se seleccionan independientemente de 4-morfolinopropoxilo, 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxilo, pirrolidin-1-ilpropoxilo, 1-pirrolidiniletoxilo, 4-piperidiniloxipropoxilo, (4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxilo, triazinilpropoxilo, 3-(piperidin-4-il)propoxilo, dimetilaminetoxilo, dimetilaminopropoxilo y metoxilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula V, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado de

6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2-clorofenil)-3-piridazinamina; y

6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(3-fluorofenil)-3-piridazinamina.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

25 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de angiogénesis en un sujeto.

30 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en la reducción de metástasis en un tumor en un sujeto.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en la reducción del tamaño de un tumor en un sujeto.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por HGF en un sujeto.

35 Otras realizaciones preferidas se exponen en las reivindicaciones dependientes.

- La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R se selecciona de H, arilo de 6-10 miembros, heterociclo de 4-10 miembros, cicloalquilo de 4-6 miembros, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆; en la que R está sustituido o no sustituido, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 5 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R es fenilo opcionalmente sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo o 4-(dimetilamino)fenilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 10 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R es un anillo de heterociclo sustituido o no sustituido seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidroindolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo y tienilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 15 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R es cicloalquilo de 3-6 miembros seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, 3,3-dimetilpropilo y pentilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 20 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R se selecciona de etenilo y propenilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R es H; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 25 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R¹ se selecciona de 6,7-dimetoxy-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(dimetilaminopropoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(3-(morpholin-4-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(2-hidroxi-3-(morpholin-4-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(3-(piperidin-4-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6,7-dimetoxy-4-quinazolinilo y 6-metoxi-7-(dimetilaminopropoxi)-4-quinazolinilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 30 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R¹ se selecciona de 6-metoxi-7-(3-(morpholin-4-il)propoxi)-4-quinolinilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R¹ es 6,7-dimetoxy-4-quinolinilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 35 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que Y se selecciona de un enlace directo, -NR^b(CR³R⁴)_p-, -O(CR³R⁴)_p-, -(CR³R⁴)P- y -C(=O)(CR³R⁴)_p-; y en la que p es 0 ó 1; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que Y se selecciona de enlace directo, -NH-, -NHCH₂- y -CH₂-; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que Y es -CH₂-; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 40 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que Y es un enlace directo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que Y es -NH-; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 45 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que Y es -N(CH₃)-, -junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que Y es -CH(CH₃)-; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 50 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R se selecciona de H, etilo, isopropilo, (CH₃)₃CCH₂-, etenilo y un anillo no sustituido o sustituido seleccionado de fenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-pirrolidinilo, 2-pirrolilo, 5-imidazolilo, 5-pirazolilo, 2-pirazinilo, 4-pirimidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 8-quinolinilo, 2,3-dihidrobenzofur-7-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 4-isoxazolilo, 3-

isotiazolilo, 5-oxazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 3-tienilo y 2-tienilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R^x se selecciona de H, halo, -NH₂, -OH, -CO₂H, alquilamino C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₂; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

5 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R^a se selecciona de H, alquilo C₁-C₃, heterociclico de 5-6 miembros, fenilo, fenil-alquilo C₁-₃, heterocicil de 5-6 miembros-alquilo C₁-₃, cicloalquilo C₃-₆, cicloalquil C₃-₆-alquilo C₁-₃, R⁵R⁵N-(C=O)- y R⁵-(-O)-; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R³ se selecciona de H, alquilo C₁-₃, fenilo, heterociclico de 5-6 miembros, fenil-alquilo C₁-₃, heterocicil de 5-6 miembros-alquilo C₁-₃, haloalquilo C₁-₂, cicloalquilo C₃-₆, cicloalquil C₃-₆-alquilo C₁-₃, R⁶ y alquilo C₃-₆ sustituido con R⁶; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

15 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R⁴ se selecciona de H, alquilo C₁-₃, fenilo, heterociclico de 5-6 miembros, fenil-alquilo C₁-₃, heterocicil de 5-6 miembros-alquilo C₁-₃, haloalquilo C₁-₂, cicloalquilo C₃-₆, cicloalquil C₃-₆-alquilo C₁-₃, R⁵ y alquilo C₁-₃ sustituido con R⁶; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

20 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R⁵ se selecciona de H, alquilo C₁-₃, haloalquilo C₁-₂, fenil-alquilo C₁-₃, heterocicil de 5-6 miembros-alquilo C₁-₃, cicloalquil C₃-₆-alquilo C₁-₃, fenilo, heterocicilo de 5-6 miembros y cicloalquilo C₃-₆; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

25 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que R⁶ se selecciona de -OR², halo, -SO₂R², -C(=O)R², -SO₂NR²R⁵, -NR⁵C(=O)R², -CO₂R², -C(=O)NR²R⁵ y -NR²R⁵; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

25 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I' en la que X es O; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula II en la que Z es CH; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

30 La invención también se refiere a compuestos de fórmula II en la que Y^a se selecciona de un enlace directo, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₂CH(CH₃)₂)-, -NHCH₂-, -NH(CH₂)₂-, -NHCH₂(CH₃)-, -NH- y -CH₂-; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula II en la que R¹¹ es metilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula II en la que R' se selecciona de etilo, isopropilo, isobutilo, (CH₃)₃CCH₂- y dimetilamino; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

35 La invención también se refiere a compuestos de fórmula II en la que R' se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo y 4-(dimetilamino)fenilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula II en la que R⁸ es H; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

40 La invención también se refiere a compuestos de fórmula II en la que R⁹ es H, metilo o fluoro; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula IIIa o IIIb en las que Z es CH; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

45 La invención también se refiere a compuestos de fórmula IIIa o IIIb en las que Y^a se selecciona de un enlace directo, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₂CH(CH₃)₂)-, -NHCH₂-, -NH(CH₂)₂-, -NHCH₂(CH₃)-, -NH- y -CH₂-; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula IIIa o IIIb en las que R' se selecciona de etilo, isopropilo, isobutilo, (CH₃)₃CCH₂- y dimetilamino; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

50 La invención también se refiere a compuestos de fórmula IIIa o IIIb en las que R' se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- La invención también se refiere a compuestos de fórmula IIIa o IIIb en las que R' es ciclopropilo o ciclopentilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 5 La invención también se refiere a compuestos de fórmula IIIa o IIIb en las que R' se selecciona de 1-pirrolidinilo, 2-pirrolilo, 5-imidazolilo, 5-pirazolilo, 2-pirazinilo, 4-pirimidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 8-quinolinilo, 2,3-dihidrobenzofur-7-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 4-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 5-oxazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 3-tienilo y 2-tienilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 10 La invención también se refiere a compuestos de fórmula IIIa o IIIb en las que R' se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo y 4-(dimetilamino)fenilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula IIIa o IIIb en las que R⁸ es H; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 15 La invención también se refiere a compuestos de fórmula IIIa o IIIb en las que R⁹ es H, metilo o fluoro; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula IV en la que Z es CH; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 20 La invención también se refiere a compuestos de fórmula IV en la que Y^a se selecciona de un enlace directo, -CO₂- y -C(=O)NH-; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula IV en la que R' se selecciona de etilo, isopropilo, isobutilo, (CH₃)₃CCH₂- y dimetilamino; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 25 La invención también se refiere a compuestos de fórmula IV en la que R' se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula IV en la que R' es ciclopropilo o ciclopentilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 30 La invención también se refiere a compuestos de fórmula IV en la que R' se selecciona de 1-pirrolidinilo, 2-pirrolilo, 5-imidazolilo, 5-pirazolilo, 2-pirazinilo, 4-pirimidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 8-quinolinilo, 2,3-dihidrobenzofur-7-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 4-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 5-oxazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 3-tienilo y 2-tienilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula IV en la que R' se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo y 4-(dimetilamino)fenilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 35 La invención también se refiere a compuestos de fórmula IV en la que R⁸ es H; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula IV en la que R⁹ es H, metilo o fluoro; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula IV en la que R^{10c} es metoxilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 40 La invención también se refiere a compuestos de fórmula V en la que Z es CH; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula V en la que Y^a se selecciona de un enlace directo, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₂CH(CH₃)₂)-, -NHCH₂- , -NH(CH₂)₂- , -NHCH₂(CH₃)-, -NH- y -CH₂-; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 45 La invención también se refiere a compuestos de fórmula V en la que R' se selecciona de etilo, isopropilo, isobutilo, (CH₃)₃CCH₂- y dimetilamino; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula V en la que R' se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 50 La invención también se refiere a compuestos de fórmula V en la que R' se selecciona de ciclopropilo o ciclobutilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula V en la que R' se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo y 4-(dimetilamino)fenilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

5 La invención también se refiere a compuestos de fórmula V en la que R⁸ es H; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula V en la que R⁹ es H, metilo o fluoro; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula V en la que R^{10c} es metoxilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 INDICACIONES

Los compuestos de la presente invención serían útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la angiogénesis. Los compuestos de la invención tienen actividad inhibidora de cinasas, tal como actividad inhibidora de VEGFR/KDR y/o c-Met. Los compuestos de la invención son útiles en terapia como agentes antineoplásicos o para minimizar los efectos perjudiciales de VEGF y/o HGF.

15 Los compuestos de la invención serían útiles para el tratamiento de neoplasia incluyendo cáncer y metástasis, incluyendo: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos del linaje linfoide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt); tumores hematopoyéticos del linaje mieloide (incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomiosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo de tejido blando y hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi).

Preferiblemente, los compuestos son útiles para el tratamiento de neoplasia seleccionada de cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de mama.

Los compuestos también serían útiles para el tratamiento de estados oftalmológicos tales como rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización retiniana incluyendo neovascularización tras lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolenticular y glaucoma neovascular; isquemia retiniana; hemorragia vítreo; enfermedades ulcerosas tales como úlcera gástrica; estados patológicos, pero no malignos tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma nasofaríngeo y necrosis avascular del hueso; y trastornos del sistema reproductor femenino tales como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de edema, y estados de hiperpermeabilidad vascular.

30 35 Los compuestos de la invención son útiles en terapia de enfermedades proliferativas. Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad reumática o reumatoide inflamatoria, especialmente de manifestaciones en el aparato locomotor, tales como diversas enfermedades reumatoideas inflamatorias, especialmente poliartritis crónica incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil o artropatía psoriásica; síndrome paraneoplásico o enfermedades inflamatorias inducidas por tumor, derrames turbios, collagenosis, tal como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia sistémica o collagenosis mixta; artritis posinfecciosa (cuando no pueden encontrarse organismos patógenos vivos a o en la parte afectada del cuerpo), espondiloartritis seronegativa, tal como espondilitis anquilosante; vasculitis, sarcoidosis o artrosis; o cualquier combinación adicional de las mismas. Un ejemplo de un trastorno relacionado con inflamación es (a) inflamación sinovial, por ejemplo, sinovitis, incluyendo cualquiera de las formas particulares de sinovitis, en particular bursitis y sinovitis purulenta, siempre que no esté inducida por cristales. Tal inflamación sinovial puede ser, por ejemplo, consecuencia o estar asociada con enfermedad, por ejemplo, artritis, por ejemplo osteoartritis, artritis reumatoide o artritis deformante. La presente invención puede aplicarse además al tratamiento sistémico de la inflamación, por ejemplo enfermedades o estados inflamatorios, de las articulaciones o el aparato locomotor en la región de las inserciones tendinosas y vainas de tendones. Tal inflamación puede ser, por ejemplo, consecuencia o estar asociada con enfermedad o adicionalmente (en un sentido más amplio de la invención) con intervención quirúrgica, incluyendo, en particular, estados tales como endopatía de inserción, síndrome miofascial y tendomiositis. La presente invención puede aplicarse además especialmente al tratamiento de la inflamación, por ejemplo, enfermedad o estado inflamatorio, de tejidos conjuntivos incluyendo dermatomiositis y miositis.

50 55 Estos compuestos pueden usarse como principios activos frente a estados patológicos tales como artritis, aterosclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis miocárdica, síntomas colaterales coronarios y cerebrales, angiogénesis de extremidades isquémicas, cicatrización de heridas, enfermedades relacionadas con úlcera péptica por *Helicobacter*, fracturas, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como las asociadas con retinopatía diabética o degeneración macular. Además, algunos de estos compuestos pueden usarse

como principios activos frente a tumores sólidos, ascitis maligna, cánceres hematopoyéticos y trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia del tiroides (especialmente enfermedad de Grave) y quistes (tales como hipervascularidad del estroma ovárico, característica del síndrome de ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal)) puesto que tales enfermedades requieren una proliferación de células de vasos sanguíneos para el crecimiento y/o la metástasis.

Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como principios activos frente a quemaduras, enfermedad pulmonar crónica, accidente cerebrovascular, pólipos, anafilaxia, inflamación crónica y alérgica, síndrome de hiperestimulación ovárica, edema cerebral asociado a tumor cerebral, edema pulmonar o cerebral inducido por alta altitud, traumatismo o hipoxia, edema ocular y macular, ascitis y otras enfermedades en las que hiperpermeabilidad vascular, derrames, exudados, extravasación de proteínas o edema son manifestaciones de la enfermedad. Los compuestos también serán útiles en el tratamiento de trastornos en los que la extravasación de proteínas conduce a la deposición de fibrina y matriz extracelular, fomentando la proliferación del estroma (por ejemplo, fibrosis, cirrosis y síndrome del túnel carpiano).

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de úlceras incluyendo úlceras bacterianas, fúngicas, de Mooren y colitis ulcerosa.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados en los que se produce angiogénesis, edema o deposición de estroma no deseados en infecciones virales tales como herpes simple, herpes zóster, SIDA, sarcoma de Kaposi, infecciones protozoarias y toxoplasmosis, tras traumatismo, radiación, accidente cerebrovascular, endometriosis, síndrome de hiperestimulación ovárica, lupus sistémico, sarcoidosis, sinovitis, enfermedad de Crohn, anemia drepanocítica, enfermedad de Lyme, penfigoide, enfermedad de Paget, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, inflamación crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y enfermedad reumatoide o reumática inflamatoria. Los compuestos también son útiles en la reducción de la grasa subcutánea para el tratamiento de la obesidad.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados oculares tales como edema ocular y macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomía radial, uveítis, vitritis, miopía, fosetas ópticas, desprendimiento de retina crónico, complicaciones después de láser, glaucoma, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt y enfermedad de Eales además de retinopatía y degeneración macular.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados cardiovasculares tales como aterosclerosis, reestenosis, arteriosclerosis, oclusión vascular y enfermedad obstructiva de la carótida.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de indicaciones relacionadas con cáncer tales como tumores sólidos, sarcomas (especialmente sarcoma de Ewing y osteosarcoma), retinoblastoma, rhabdomiosarcomas, neuroblastoma, tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemia y linfoma, derrames pleurales o pericárdicos inducidos por tumor y ascitis maligna.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados diabéticos tales como retinopatía diabética y microangiopatía.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en la reducción del flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en la reducción de la metástasis de un tumor en un sujeto.

Los compuestos de esta invención también pueden actuar como inhibidores de otras proteínas cinasas, por ejemplo tie-2, Ick, src, fgf, c-Met, ron, ckit y ret, y por tanto ser eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteínas cinasas.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos y roedores. Animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales y similares, se toma que esto significa también un único compuesto, sal y similar.

Definiciones

"Angiogénesis" se define como cualquier alteración de un lecho vascular existente o la formación de nueva vasculatura, lo que beneficia a la perfusión tisular. Esto incluye la formación de nuevos vasos mediante el brote de células endoteliales a partir de vasos sanguíneos existentes o la remodelación de vasos existentes para alterar propiedades de tamaño, madurez, dirección o flujo para mejorar la perfusión sanguínea del tejido.

Tal como se usa en el presente documento, "HGF" se refiere a factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión. Esto incluye factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión purificado, fragmentos de factor de

crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, fragmentos sintetizados químicamente de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, derivados o versiones mutadas de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión y proteínas de fusión que comprenden factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión y otra proteína. "HGF" tal como se usa en el presente documento también incluye factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión aislado de especies distintas de seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento "c-Met" se refiere al receptor de HGF. Esto incluye receptor purificado, fragmentos de receptor, fragmentos de receptor sintetizados químicamente, derivados o versiones mutadas de receptor y proteínas de fusión que comprenden el receptor y otra proteína. "c-Met" tal como se usa en el presente documento también incluye el receptor de HGF aislado de una especie distinta de seres humanos.

10 Tal como se usa en el presente documento, "HGF" se refiere a factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión. Esto incluye factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión purificado, fragmentos de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, fragmentos sintetizados químicamente de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, derivados o versiones mutadas de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión y proteínas de fusión que comprenden factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión y otra proteína. "HGF" tal como se usa en el presente documento también incluye factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión aislado de especies distintas de seres humanos.

15 Tal como se usa en el presente documento "c-Met" se refiere al receptor de HGF. Esto incluye receptor purificado, fragmentos de receptor, fragmentos de receptor sintetizados químicamente, derivados o versiones mutadas de receptor y proteínas de fusión que comprenden el receptor y otra proteína. "c-Met" tal como se usa en el presente documento también incluye el receptor de HGF aislado de una especie distinta de seres humanos.

20 Tal como se usa en el presente documento, los términos "factor de crecimiento de hepatocitos" y "HGF" se refieren a un factor de crecimiento que tiene normalmente una estructura con seis dominios (dominios dedo, Kringle 1, Kringle 2, Kringle 3, Kringle 4 y serina proteasa). Los fragmentos de HGF constituyen HGF con menos dominios y las variantes de HGF pueden tener algunos de los dominios de HGF repetidos; ambos se incluyen si todavía conservan su respectiva capacidad para unirse a un receptor de HGF. Los términos "factor de crecimiento de hepatocitos" y "HGF" incluyen factor de crecimiento de hepatocitos de seres humanos ("huHGF") y cualquier especie de mamífero no humano, y en particular HGF de rata. Los términos tal como se usan en el presente documento incluyen formas maduras, pre, pre-pro y pro, purificadas a partir de una fuente natural, sintetizadas químicamente o producidas de manera recombinante. HGF humano está codificado por la secuencia de ADNc publicada por Miyazawa *et al.* (1989), citado anteriormente, o Nakamura *et al.* (1989), citado anteriormente. Las secuencias notificadas por Miyazawa *et al.* y Nakamura *et al.* difieren en 14 aminoácidos. El motivo de las diferencias no está totalmente claro; artefactos de clonación o polimorfismos están entre las posibilidades. Ambas secuencias se abarcan específicamente por los términos anteriores. Se entenderá que existen variaciones alélicas naturales y pueden producirse entre individuos, tal como se demuestra mediante una o más diferencias de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de cada individuo. Los términos "factor de crecimiento de hepatocitos" y "HGF" incluyen específicamente el huHGF delta 5 tal como se da a conocer por Seki *et al.*, citado anteriormente.

25 Los términos "receptor de HGF" y "c-Met" cuando se usan en el presente documento se refieren a un receptor celular para HGF, que incluye normalmente un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, así como variantes y fragmentos del mismo que conservan la capacidad para unirse a HGF. Los términos "receptor de HGF" y "c-Met" incluyen la molécula de polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos nativa, de longitud completa codificada por el gen conocido de forma diversa como p190.sup.MET. La presente definición abarca específicamente formas solubles del receptor de HGF, y receptor de HGF de fuentes naturales, producido de manera sintética *in vitro* u obtenido mediante manipulación genética incluyendo métodos de tecnología de ADN recombinante. Las variantes o los fragmentos de receptor de HGF comparten preferiblemente una homología de secuencia de al menos aproximadamente el 65%, y más preferiblemente una homología de secuencia de al menos aproximadamente el 75% con cualquier dominio de la secuencia de aminoácidos de c-Met humana publicada en Rodrigues *et al.*, Mol. Cell. Biol., 11:2962-2970 (1991); Park *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci., 84:6379-6383 (1987); o Ponzetto *et al.*, Oncogene, 6:553-559 (1991).

30 Los términos "agonista" y "agonístico" cuando se usan en el presente documento se refieren a o describen una molécula que puede, directa o indirectamente, inducir, fomentar o potenciar sustancialmente la actividad biológica de HGF o la activación del receptor de HGF.

35 Los términos "cáncer" y "canceroso" cuando se usan en el presente documento se refieren a o describen el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer cervicouterino, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon y cáncer de cabeza y cuello. Aunque el término "cáncer" tal como se usa en el presente documento no se limita a una forma específica cualquiera de la enfermedad, se cree que los compuestos para su uso en la invención serán particularmente eficaces para cánceres que se encuentra que están acompañados por un aumento de los niveles de HGF o la expresión de c-Met en el mamífero.

Los términos "tratar", "tratamiento" y "terapia" tal como se usan en el presente documento se refieren a terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva.

El término "mamífero" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier mamífero clasificado como mamífero, incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En una realización preferida de la invención, el mamífero es un ser humano.

Dado que se observan niveles elevados de c-Met y HGF en hipertensión, arteriosclerosis, infarto de miocardio y artritis reumatoide, los ligandos de ácido nucleico servirán como agentes terapéuticos útiles para estas enfermedades.

El término "tratamiento" incluye tratamiento terapéutico así como tratamiento profiláctico (o bien que previene la aparición de trastornos totalmente o bien que retrasa la aparición de un estadio evidente de maniera preclínica de trastornos en individuos).

El término "terapéuticamente eficaz" pretende calificar la cantidad de cada agente, que logrará el objetivo de mejora de la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencia con respecto al tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que se evitan efectos secundarios adversos asociados normalmente con terapias alternativas. Por ejemplo, agentes terapéuticos neoplásicos eficaces prolongan la capacidad de supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento celular en rápida proliferación asociado con el neoplasma o efectúan una regresión del neoplasma.

El término "H" indica un único átomo de hidrógeno. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

Cuando se usa el término "alquilo", o bien solo o bien dentro de otros términos tales como "haloalquilo" y "alquilamino", abarca radicales lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquilo más preferidos son radicales "alquilo inferiores" que tienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo y hexilo. Se prefieren incluso más los radicales alquilo inferiores que tienen uno o dos átomos de carbono. El término "alquenilo" abarca radicales alquilo divalentes en puente tales como metilenilo y etilenilo. El término "alquilo inferior sustituido con R²" no incluye un resto acetal.

El término "alquenilo" abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquenilo más preferidos son radicales "alquenilo inferiores" que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los radicales alquenilo inferiores más preferidos son radicales que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos "alquenilo" y "alquenilo inferior" abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z".

El término "alquinilo" indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquinilo más preferidos son radicales "alquinilo inferiores" que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquinilo inferiores que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen propargilo y butinilo.

El término "halo" significa halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo" abarca radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono del alquilo está sustituido con halo tal como se definió anteriormente. Específicamente se abarcan radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener o bien un átomo de yodo, bromo, cloro o bien flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes radicales halo. "Haloalquilo inferior" abarca radicales que tienen 1-6 átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales haloalquilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Perfluoroalquilo" significa radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno sustituidos por átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

El término "hidroxialquilo" abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Radicales hidroxialquilo más preferidos son radicales "hidroxialquilo inferiores" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales hidroxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo. Se prefieren incluso más radicales hidroxialquilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono.

El término "alcoxilo" abarca radicales que contienen oxi lineales o ramificados que tienen cada uno partes de alquilo

de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Radicales alcoxilo más preferidos son radicales "alcoxilo inferiores" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Se prefieren incluso más radicales alcoxilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alcoxilo pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, tales como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales "haloalcoxilo". Se prefieren incluso más radicales haloalcoxilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo. Un arilo más preferido es fenilo. Dicho grupo "arilo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitrógeno, ciano, alcoxilo y alquilamino inferior. Fenilo sustituido con -O-CH₂-O- forma el sustituyente de arilbenzodioxolilo.

El término "heterociclico" abarca radicales de anillos saturados, parcialmente saturados e insaturados que contienen heteroátomos, en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. No incluye anillos que contienen partes de -O-O-, -O-S- o -S-S-. Dicho grupo "heterociclico" puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo inferior, aralquilo inferior, oxo, alcoxilo inferior, amino y alquilamino inferior.

Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, morfolinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterociclico parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

Los ejemplos de radicales heterocíclicos insaturados, también denominados radicales "heteroarilo", incluyen grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

El término heterociclico también abarca radicales en los que los radicales heterocíclicos se fusionan/condensan con radicales arilo: grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o azufre [por ejemplo, benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo]. Radicales heterocíclicos preferidos incluyen radicales condensados o no condensados de cinco a diez miembros. Ejemplos más preferidos de radicales heteroarilo incluyen quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, furilo y pirazinilo. Otros radicales heteroarilo preferidos son heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados de azufre, nitrógeno y oxígeno, seleccionados de tienilo, furilo, pirrolilo, indazolilo, pirazolilo, oxazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piperidinilo y pirazinilo.

Ejemplos particulares de heteroarilo que no contiene nitrógeno incluyen piranilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo y benzotienilo.

Ejemplos particulares de heterociclico saturado y parcialmente saturado incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihydroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-azafuorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-1λ'-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihydrofurilo y dihidrotiazolilo.

El término "sulfonilo", ya se use solo o unido a otros términos tales como alquilsulfonilo, indica respectivamente radicales divalentes -SO₂-.

Los términos "sulfamilo", "aminosulfonilo" y "sulfonamidilo" indican un radical sulfonilo sustituido con un radical

amina, formando una sulfonamida ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$).

El término “alquilaminosulfonilo” incluye “N-alquilaminosulfonilo” en el que radicales sulfamilo están independientemente sustituidos con uno o dos radical(es) alquilo. Radicales alquilaminosulfonilo más preferidos son radicales “alquilaminosulfonilo inferiores” que tienen de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales alquilaminosulfonilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquilaminosulfonilo inferiores incluyen N-metilaminosulfonilo y N-etilaminosulfonilo.

Los términos “carboxi” o “carboxilo”, ya se usen solos o con otros términos, tales como “carboxialquilo”, indican $-\text{CO}_2\text{H}$.

El término “carbonilo”, ya se use solo o con otros términos, tal como “aminocarbonilo”, indica $-(\text{C}=\text{O})-$.

10 El término “aminocarbonilo” indica un grupo amida de fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$.

Los términos “N-alquilaminocarbonilo” y “N,N-dialquilaminocarbonilo” indican radicales aminocarbonilo independientemente sustituidos con uno o dos radicales alquilo, respectivamente. Se prefiere más “alquilaminocarbonilo inferior” que tiene radicales alquilo inferiores tal como se describió anteriormente unidos a un radical aminocarbonilo.

15 Los términos “N-arilaminocarbonilo” y “N-alquil-N-arilaminocarbonilo” indican radicales aminocarbonilo sustituidos, respectivamente, con un radical arilo, o un radical alquilo y uno arilo.

Los términos “heterociclilalquilenilo” y “heterociclilalquilo” abarcan radicales alquilo sustituidos con grupo heterocíclico. Radicales heterociclilalquilo más preferidos son radicales “heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros” que tienen partes de alquilo de uno a seis átomos de carbono y un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros. Se prefieren incluso más radicales heteroarilalquilenilo inferiores que tienen partes de alquilo de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales tales como piridilmetilo y tienilmetilo.

20 El término “aralquilo” abarca radicales alquilo sustituidos con arilo. Radicales aralquilo preferibles son radicales “aralquilo inferiores” que tienen radicales arilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más “fenilalquilenilo” unidos a partes de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen bencilo, difenilmetilo y feniletilo. El arilo en dicho aralquilo puede estar adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxilo, haloalquilo y haloalcoxilo.

25 El término “alquiltio” abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unidos a un átomo de azufre divalente. Se prefieren incluso más radicales alquiltio inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Un ejemplo de “alquiltio” es metiltio ($\text{CH}_3\text{S}-$).

30 El término “haloalquiltio” abarca radicales que contienen un radical haloalquilo, de uno a diez átomos de carbono, unidos a un átomo de azufre divalente. Se prefieren incluso más radicales haloalquiltio inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Un ejemplo de “haloalquiltio” es trifluorometiltio.

35 El término “alquilamino” abarca “N-alquilamino” y “N,N-dialquilamino” en los que grupos amino están independientemente sustituidos con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Radicales alquilamino más preferidos son radicales “alquilamino inferiores” que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Se prefieren incluso más radicales alquilamino inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilamino tal como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino y N,N-diethylamino.

40 El término “arilamino” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, tales como N-fenilamino. Los radicales arilamino pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte de anillo de arilo del radical.

El término “heteroarilamino” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales heteroarilo, tales como N-tienilamino. Los radicales “heteroarilamino” pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte de anillo de heteroarilo del radical.

45 El término “aralquilamino” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales aralquilo. Se prefieren más radicales fenil-alquil C₁-C₃-amino, tales como N-bencilamino. Los radicales aralquilamino pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte de anillo de arilo.

Los términos “N-alquil-N-arilamino” y “N-aralquil-N-alquilamino” indican grupos amino, que se han sustituido independientemente con un radical aralquilo y uno alquilo, o un radical arilo y uno alquilo, respectivamente, en un grupo amino.

50 El término “aminoalquilo” abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales amino. Radicales aminoalquilo más preferidos son radicales “aminoalquilo inferiores” que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo,

aminobutilo y aminohexilo. Se prefieren incluso más radicales aminoalquilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono.

El término “alquilaminoalquilo” abarca radicales alquilo sustituidos con radicales alquilamino. Radicales alquilaminoalquilo más preferidos son radicales “alquilaminoalquilo inferiores” que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales alquilaminoalquilo inferiores que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalquilo adecuados pueden estar mono o dialquilsustituidos, tales como N-metilaminometilo, N,N-dimetil-aminoetilo y N,N-diethylaminometilo.

El término “alquilaminoalcoxilo” abarca radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilamino. Radicales alquilaminoalcoxilo más preferidos son radicales “alquilaminoalcoxilo inferiores” que tienen radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales alquilaminoalcoxilo inferiores que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalcoxilo adecuados pueden estar mono o dialquilsustituidos, tales como N-metilaminoetoxilo, N,N-dimethylaminoetoxilo y N,N-diethylaminoetoxilo.

El término “alquilaminoalcoxialcoxilo” abarca radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilaminoalcoxilo. Radicales alquilaminoalcoxialcoxilo más preferidos son radicales “alquilaminoalcoxialcoxilo inferiores” que tienen radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales alquilaminoalcoxialcoxilo inferiores que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalcoxialcoxilo adecuados pueden estar mono o dialquilsustituidos, tales como N-metilaminometoxietoxilo, N-metilaminoetoxietoxilo, N,N-dimethylaminoetoxietoxilo y N,N-diethylaminoetoximetoxilo.

El término “carboxialquilo” abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales carboxilo. Radicales carboxialquilo más preferidos son radicales “carboxialquilo inferiores” que tienen de uno a seis átomos de carbono y un radical carboxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen carboximetilo y carboxipropilo. Se prefieren incluso más radicales carboxialquilo inferiores que tienen de uno a tres grupos CH₂.

El término “halosulfonilo” abarca radicales sulfonilo sustituidos con un radical halógeno. Los ejemplos de tales radicales halosulfonilo incluyen clorosulfonilo y fluorosulfonilo.

El término “ariltio” abarca radicales arilo de seis a diez átomos de carbono, unidos a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de “ariltio” es feniltio.

El término “aralquiltio” abarca radicales aralquilo tal como se describió anteriormente, unidos a un átomo de azufre divalente. Se prefieren más los radicales fenil-alquil C₁-C₃-tio. Un ejemplo de “aralquiltio” es benciltio.

El término “ariloxilo” abarca radicales arilo opcionalmente sustituidos, tal como se definió anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de tales radicales incluyen fenoxilo.

El término “aralcoxilo” abarca radicales aralquilo que contienen oxi unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. Radicales aralcoxilo más preferidos son radicales “aralcoxilo inferiores” que tienen radicales fenilo opcionalmente sustituidos unidos a un radical alcoxilo inferior tal como se describió anteriormente.

El término “heteroariloxilo” abarca radicales heteroarilalquilo opcionalmente sustituidos, tal como se definió anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno.

El término “heteroarilalcoxilo” abarca radicales heteroarilalquilo que contienen oxi unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. Radicales heteroarilalcoxilo más preferidos son radicales “heteroarilalcoxilo inferiores” que tienen radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos unidos a un radical alcoxilo inferior tal como se describió anteriormente.

El término “cicloalquilo” incluye grupos carbocíclicos saturados. Grupos cicloalquilo preferidos incluyen anillos C₃-C₆. Compuestos más preferidos incluyen ciclopentilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

El término “cicloalquilalquilo” abarca radicales alquilo sustituidos con cicloalquilo. Radicales cicloalquilalquilo preferibles son radicales “cicloalquilalquilo inferiores” que tienen radicales cicloalquilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más “cicloalquilalquilo de 5-6 miembros” unido a partes de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclohexilmetilo. El cicloalquilo en dichos radicales puede estar adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxilo e hidroxilo.

El término “cicloalquenilo” incluye grupos carbocíclicos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono incluyendo compuestos de “cicloalquildienilo”. Grupos cicloalquenilo preferidos incluyen anillos C₃-C₆. Compuestos más preferidos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo y cicloheptadienilo.

La expresión “que comprende” quiere decir que tiene extremos abiertos, incluyendo el componente indicado pero sin excluir otros elementos.

El término “fórmulas I-V” incluye cualquier subfórmula.

Los compuestos de la invención están dotados de actividad inhibidora de cinasas, tal como actividad inhibidora de KDR y/o c-Met.

- 5 La presente memoria descriptiva también da a conocer el uso de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o bien a corto plazo o bien a largo plazo de un estado patológico mediado por la angiogénesis, incluyendo los descritos anteriormente. Los compuestos de la presente invención son útiles en la fabricación de un medicamento contra el cáncer. Los compuestos de la presente invención también son útiles en la fabricación de un medicamento para atenuar o prevenir trastornos a través de la inhibición de KDR y/o c-Met.
- 10 La presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I'-V en asociación con al menos un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 15 La presente memoria descriptiva también da a conocer un método para tratar trastornos relacionados con la angiogénesis en un sujeto que tiene o es susceptible de tener tal trastorno, comprendiendo el método tratar al sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I'-V.
- 20 15 COMBINACIONES
- Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único principio activo farmacéutico, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o secuencialmente en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.
- 25 El término "terapia conjunta" (o "terapia de combinación"), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, pretende abarcar la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y pretende también abarcar la administración conjunta de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fijada de estos principios activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.
- 30 Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede ser conjuntamente con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de neoplasia, tal como con radioterapia o con agentes citostáticos o citotóxicos.
- 35 Si se formula como una dosis fijada, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de fórmula I' también pueden administrarse secuencialmente con agentes citotóxicos o anticancerígenos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en el orden de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse o bien antes de, de manera simultánea con o bien después de la administración del agente citotóxico o anticancerígeno conocido.
- 40 Actualmente, el tratamiento convencional de tumores primarios consiste en extirpación quirúrgica seguido por o bien radiación o bien quimioterapia administrada por vía i.v. El régimen quimioterápico típico consiste en o bien agentes alquilantes de ADN, agentes intercalantes de ADN, inhibidores de CDK o bien venenos de microtúbulos. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de la dosis máxima tolerada y por tanto las toxicidades limitantes de la dosis incluyen normalmente náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de cabello y neutropenia.
- 45 Existen grandes números de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que podrían seleccionarse para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia farmacológica de combinación. Tales agentes antineoplásicos se encuentran en varias categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes varios.
- 50 Una primera familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos de tipo antimetabolito/inhibidores de la timidilato sintasa. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos antimetabolito adecuados del grupo que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, CGP-30694 de Ciba-Geigy, ciclopentilcitosina, fosfato-esteearato de citarabina, conjugados de citarabina, DATHF de Lilly, DDTC de Merrel Dow, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, DMDC de Yoshitomi, doxifluridina, EHNA de Wellcome, EX-015 de Merck & Co., fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, FO-152 de Daiichi Seiyaku, isopropilpirrolizina, LY-188011 de Lilly, LY-264618 de Lilly, metobenzaprim, metotrexato, MZPES de Wellcome, norespermidina, NSC-127716 de NCI, NSC-264880 de NCI, NSC-39661 de NCI, NSC-612567 de NCI, PALA de Warner-Lambert, pentostatina, piritrexim, plicamicina, PL-AC de Asahi Chemical, TAC-788 de Takeda, tioguanina, tiazofurina, TIF de Erbamont, trimetrexato, inhibidores de la tirosina cinasa, UFT de Taiho y uricitina.
- 55 Una segunda familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la

presente invención, consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados del grupo que consiste en 254-S de Shionogi, análogos de aldosafamida, altretamina, anaxirona, BBR-2207 de Boehringer Mannheim, bestrabucilo, budotitano, CA-102 de Wakunaga, carboplatino, carmustina, Chinoin-139, Chinoin-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, CL-286558 de American Cyanamid, CY-233 de Sanofi, ciplatato, D-19-384 de Degussa, DACHP(Myr)2 de Sumimoto, difenilespiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina de Erba, DWA-2114R de Chugai, ITI E09, elmustina, FCE-24517 de Erbamont, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, G-6-M de Unimed, GYKI-17230 de Chinoin, hepsulfam, ifosfamida, iproplatin, iomustina, mafosfamida, mitolactol, NK-121 de Nippon Kayaku, NSC-264395 de NCI, NSC-342215 de NCI, oxaliplatino, PCNU de Upjohn, prednimustina, PTT-119 de Proter, ranimustina, semustina, SK&F-101772 de SmithKline, SN-22 de Yakult Honsha, espiromustina, TA-077 de Tanabe Seiyaku, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados del grupo que consiste en 4181-A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona,

15 ADR-456 de Erbamont, derivado de aeroplisinina, AN-201-II de Ajinomoto, AN-3 de Ajinomoto, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, bisucaberina, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BMY-25551 de Bristol-Myers, BMY-26605 de Bristol-Myers, BMY-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina-1, C-1027 de Taiho, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-A1 de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicina-A1b, FCE-21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, kazusamicina, kesarirodinas, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American Cyanamid, ME 25 2303 de Meiji Seika, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoenactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI International, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindanicina A, RA-1 de Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodoxicina, sibanomicina, siwenmicina, SM-5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicina-A, esparsomicina, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B de SS 30 Pharmaceutical, estefimicina B, 4181-2 de Taiho, talisomicina, TAN-868A de Takeda, terpentecina, trazina, tricrozarina A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF-3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi y zorubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en una familia variada de agentes antineoplásicos, incluyendo agentes que interaccionan con la tubulina, inhibidores de la topoisomerasa II, inhibidores de la topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados

35 del grupo que consiste en α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotec, AHC-52 de Kyorin, alstonina, amonafida, anfetinilo, amsacrina, Angiostat, ankinomicina, antineoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, APD de Henkel, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, baccharina, batracilina, benfluron, benzotript, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BMY-40481 de Bristol-Myers, boro-10 de Vestar, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, clorhidrato de carmetizol, CDAF de Ajinomoto, clorsulfaquinoxalona, CHX-2053 de Chemes, CHX-100 de Chemex, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de Warner-Lambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI-958 de Warner-Lambert, clanfenur, claviridenona, compuesto 1259 de ICN, compuesto 4711 de ICN, Contracan, CPT-11 de Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbazine, dateliptinio, didemnina-B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de Toyo Pharmar, DM-75 de Toyo Pharmar, DN-9693 de Daiichi Seiyaku, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, EPMTC de Tsumura, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, FR-57704 de Fujisawa, nitrato de galio, genkwadafnina, GLA-43 de Chugai, GR-63178 de Glaxo, grifolan NMF-5N, hexadecilfosfocolina, HO-221 de Green Cross, homoharringtonina, hidroxíurea, ICRF-187 de BTG, ilmofosina, isoglutamina, isotretinoína, JI-36 de Otsuka, K-477 de Ramot, K-76COONa de Otsuka, K-AM de Kureha Chemical, KI-8110 de MECT Corp, L-623 de American Cyanamid, leucorregulina, ionidamina, LU-23-112 de Lundbeck, LY-186641 de Lilly, MAP de NCI (US), maricina, MDL-27048 de Merrel Dow, MEDR-340 de Medco, merbarona, derivados de merociamina, metilanilinoacridina, MGI-136 de Molecular Genetics, minactivina, mitonafida, mitoquidona, moperidol, motretinida, MST-16 de Zenyaku Kogyo, N-(retinol)aminoácidos, N-021 de Nisshin Flour Milling, deshidroalaninas N-acetiladas, nafazatrom, NCU-190 de Taisho, derivado de nocodazol, Normosang, NSC-145813 de NCI, NSC-361456 de NCI, NSC-604782 de NCI, NSC-95580 de NCI, octreotida, ONO-112 de Ono, oquizanocina, Org-10172 de Akzo, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, PD-111707 de Warner-Lambert, PD-115934 de Warner-Lambert, PD-131141 de Warner-Lambert, PE-1001 de Pierre Fabre, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, porfirina de Efamol, probimano, procarbazina, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, RA-700 de Tobishi, razoxano, RBS de Sapporo Breweries, restrictina-P, reteliptina, ácido retinoico, RP-49532 de Rhone-Poulenc, RP-56976 de Rhone-Poulenc, SK&F-104864 de SmithKline, SM-108 de Sumitomo, SMANCS de Kuraray, SP-10094 de SeaPharm, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS-554 de SS Pharmaceutical, estripoldinona, estipoldiona, SUN 0237 de Suntory, SUN 2071 de Suntory, superóxido dismutasa, T-506 de Toyama, T-680 de Toyama, taxol, TEI-0303 de Teijin, tenipósido, taliblastina, TJB-29 de Eastman Kodak, tocotrienol, topotecán,

topostina, TT-82 de Teijin, UCN-01 de Kyowa Hakko, UCN-1028 de Kyowa Hakko, Ukrain, USB-006 de Eastman Kodak, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanólidos y YM-534 de Yamanouchi.

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en terapias conjuntas con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetrorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina diftitox, desloreolina, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenaco, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gencitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación de gimeracil/oteracil/tegarfur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfa-fetoproteína fetal humana, ácido ibandrónico, idarubicina, (imiquimod, 5 interferón alfa, interferón alfa natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleucina-1 beta, iobenguano, irinotecán, 10 irsogladiна, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinano, letrozol, interferón alfa leucocitario, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, 15 melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario con apareamiento erróneo, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafareolina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteínas estimuladoras de la eritropoyesis novedosas, NSC 631570 octreotida, orelvekina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanilo, pirarubicina, anticuerpo policlonal anti-timocitos de conejo, polietenglicol- 20 interferón alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, retinamida RII, rituximab, romurtida, lexidronam samario (153 Sm), sargamostim, sizofirano, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfin, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tirotropina alfa, topotecán, toremifeno, tosimumab-yodo 131, 25 trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelin, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina estimalámero, o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, 30 dexamino-glutetimida, diazicuona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastima SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno gastrina 17, terapia génica con HLA-B7 (Vical), 35 factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetán, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, AcM contra CA 125 (Biomira), AcM contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development), AcM contra HER-2 y Fc (Medarex), AcM 105AD7 idiotípico (CRC Technology), AcM contra CEA idiotípico (Trilex), AcM LYM-1-yodo 131 (Technicclone), AcM contra mucina epitelial polimórfica-itrío 90 (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, motexafin gadolinio, MX 40 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemtrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiletiopurpurina de éstaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna contra el melanoma (Instituto Sloan Kettering), vacuna de oncolizado de melanoma (Colegio Médico de Nueva York), vacuna de lisados 45 de células de melanoma virales (Hospital Royal Newcastle) o valsopdar.

Alternativamente, los presentes compuestos pueden usarse también en terapias conjuntas con inhibidores de VEGFR incluyendo:

N-(4-clorofenil)-4-(4-piridinilmetil)-1-ftalazinamina;

4-[4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi]-N-metil-2-piridincarboxamida;

50 N-[2-(dietilamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;

3-[(4-bromo-2,6-difluorofenil)metoxi]-5-[[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]carbonil]amino]-4-isotiazolcarboxamida;

N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(1-metil-4-piperidinil)metoxi]-4-quinazolinamina;

éster 3-[5,6,7,13-tetrahidro-9-[(1-metiletoxi)metil]-5-oxo-12H-indeno[2,1-a]pirrolo[3,4-c]carbazol-12-il]propílico de N,N-dimetil-glicina;

55 N-[5-[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidincarboxamida;

N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-[5-[[2-(metilsulfonil)ethyl]amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina;

4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[(4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida;

- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinazolinamina;
 N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina;
 N-3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((3-(1,3-oxazol-5-il)fenil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 5 2-((4-fluorofenil)metil)amino)-N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
 N-[3-(azetidin-3-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-2-(4-fluoro-bencilamino)-nicotinamida;
 6-fluoro-N-(4-(1-metiletil)fenil)-2-((4-pirimidinilmethyl)amino)-3-piridincarboxamida;
 2-((4-pirimidinilmethyl)amino)-N-(3-((2S)-2-pirrolidinilmethyl)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
 N-(3-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol-5-il)-2-((4-pirimidinilmethyl)amino)-3-piridincarboxamida;
- 10 N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-2-((4-pirimidinilmethyl)amino)-3-piridincarboxamida;
 N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-pirimidinilmethyl)amino)-3-piridincarboxamida;
 2-((4-pirimidinilmethyl)amino)-N-(3-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
 N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-((4-pirimidinilmethyl)amino)-3-piridincarboxamida;
 N-(4-(pentafluoroetil)-3-((2S)-2-pirrolidinilmethyl)oxi)fenil)-2-((4-pirimidinilmethyl)amino)-3-piridincarboxamida;
- 15 N-(3-(3-azetidinilmethyl)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-pirimidinilmethyl)amino)-3-piridincarboxamida;
 N-(3-(4-piperidiniloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((2-(3-pirimidinil)etil)amino)-3-piridincarboxamida;
 N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;
 2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;
 N-[1-(2-dimetilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;
- 20 2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;
 N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;
 N-(4,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;
 N-[4-(terc-butil)-3-(3-piperidilpropil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-pirimidil)]carboxamida;
 N-[5-(terc-butil)isoxazol-3-il][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-pirimidil)]carboxamida; y
- 25 N-[4-(terc-butil)fenil]-[2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-pirimidil)]carboxamida.

En terapia de combinación pueden usarse otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patente: documentos US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5.990.141, WO 00/12089 y WO 00/02871.

En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes incluyen composiciones químicas preparadas de manera sintética *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígeno, radionúclidos, y combinaciones y conjugados de los mismos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptor o enzima), y fomentar de ese modo la muerte celular o detener el crecimiento celular.

Los agentes antitumorales a modo de ejemplo incluyen HERCEPTIN™ (trastuzumab), que puede usarse para tratar el cáncer de mama y otras formas de cáncer, y RITUXAN™ (rituximab), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetán) y LYMPHOCIDE™ (epratuzumab), que pueden usarse para tratar linfoma no Hodgkin y otras formas de cáncer, GLEEVAC™ que puede usarse para tratar leucemia mieloide crónica y tumores del estroma gastrointestinal, y BEXXAR™ (yodo 131-tositumomab) que puede usarse para el tratamiento de linfoma no Hodgkin.

Los agentes antiangiogénicos a modo de ejemplo incluyen ERBITUX™ (IMC-C225), agentes inhibidores de KDR (receptor de dominio cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al receptor de dominio cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se

unen específicamente a VEGF, receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligando de los mismos) tal como AVASTIN™ o VEGF-TRAP™, y agentes anti-receptor de VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo), agentes inhibidores de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo) tal como ABX-EGF (panitumumab), IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los mismos o sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes inhibidores de cinasa anti-Tie2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígeno o receptores solubles) que se unen específicamente y que inhiben la actividad de factores de crecimiento, tales como antagonistas de factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión), y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a su receptor "c-met".

Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti *et al.*, publicación estadounidense n.º 2003/0162712; patente estadounidense n.º 6.413.932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, anticuerpos que se unen específicamente o regiones de unión a antígeno o antagonistas de receptores de TWEAK solubles; véase, Wiley, patente estadounidense n.º 6.727.225), dominio de desintegrina ADAM para antagonizar la unión de la integrina a sus ligandos (Fanslow *et al.*, publicación estadounidense n.º 2002/0042368), anticuerpos anti-efrina y/o anticuerpos anti-receptor de eph que se unen específicamente o regiones de unión a antígeno (patentes estadounidenses n.ºs 5.981.245; 5.728.813; 5.969.110; 6.596.852; 6.232.447; 6.057.124 y los miembros de la familia de patente de las mismas), y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos que se unen específicamente o regiones de unión a antígeno) así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ligandos de PDGF-BB, y agentes inhibidores de cinasa de PDGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo).

Agentes antiangiogénicos/antitumorales adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE.UU.); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, documento EPO 770622); pegaptanib octasódico, (Gilead Sciences, EE.UU.); Alfastatin, (BioActa, RU); M-PGA, (Celgene, EE.UU., documento US 5712291); ilomastat, (Arriva, EE.UU., documento US 5892112); emaxanib, (Pfizer, EE.UU., documento US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acetato de anecortave, (Alcon, EE.UU.); AcM alfa-D148, (Amgen, EE.UU.); CEP-7055, (Cephalon, EE.UU.); AcM anti-Vn, (Crucell, Países Bajos) DAC:antiangiogénico, (ConjuChem, Canadá); angiocidina, (InKine Pharmaceutical, EE.UU.); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, EE.UU.); CGP-79787, (Novartis, Suiza, documento EP 970070); tecnología ARGENT, (Ariad, EE.UU.); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, EE.UU.); fragmento E de fibrinógeno, (BioActa, RU); inhibidor de la angiogénesis, (Trigen, RU); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, EE.UU.); SC-236, (Pfizer, EE.UU.); ABT-567, (Abbott, EE.UU.); metastatina, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor de la angiogénesis, (Tripep, Suecia); maspina, (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, EE.UU.); ER-68203-00, (IVAX, EE.UU.); Benefin, (Lane Labs, EE.UU.); Tz-93, (Tsumura, Japón); TAN-1120, (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor plaquetario 4, (RepliGen, EE.UU., documento EP 407122); antagonista de factor de crecimiento endotelial vascular, (Borean, Dinamarca); terapia contra el cáncer, (Universidad de Carolina del Sur, EE.UU.); bevacizumab (DCI), (Genentech, EE.UU.); inhibidores de la angiogénesis, (SUGEN, EE.UU.); XL 784, (Exelixis, EE.UU.); XL 647, (Exelixis, EE.UU.); AcM, integrina alfa5beta3, segunda generación, (Applied Molecular Evolution, EE.UU. y MedImmune, EE.UU.); terapia génica, retinopatía, (Oxford BioMedica, RU); clorhidrato de enzastaurina (USAN), (Lilly, EE.UU.); CEP 7055, (Cephalon, EE.UU. y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1, (Instituto Genovés de Investigación del Cáncer, Italia); inhibidor de la angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF, (Regeneron, EE.UU.); agente antiangiogénico derivado de BPI y rBPI 21, (XOMA, EE.UU.); PI 88, (Progen, Australia); cilengitida (DCI), (Merck KGaA, Alemania; Universidad Técnica de Múnich, Alemania, Fundación de Investigación y Clínica Scripps, EE.UU.); cetuximab (DCI), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japón); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE.UU.); endostatina, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); ATN 161, (Attenuon, EE.UU.); ANGIOSTATINA, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); 2-metoxiestradiol, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); ZD 6474, (AstraZeneca, RU); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, RU); PPI 2458, (Praecis, EE.UU.); AZD 9935, (AstraZeneca, RU); AZD 2171, (AstraZeneca, RU); vatalanib (DCI), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la ruta del factor tisular, (EntreMed, EE.UU.); pegaptanib (DCI), (Gilead Sciences, EE.UU.); xantorrizol, (Universidad de Yonsei, Corea del Sur); vacuna, a base de genes, VEGF-2, (Fundación de Investigación y Clínica Scripps, EE.UU.); SPV5.2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (Universidad de California en San Diego, EE.UU.); PX 478, (ProlIX, EE.UU.); METASTATINA, (EntreMed, EE.UU.); troponina I, (Universidad de Harvard, EE.UU.); SU 6668, (SUGEN, EE.UU.); OXI 4503, (OXiGENE, EE.UU.); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE.UU.); motuporamina C, (Universidad de la Columbia Británica, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, RU); atiprimod (DCI), (GlaxoSmithKline, RU); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Universidad de Harvard, EE.UU.); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor del activador del plasminógeno de tipo urocinasa, (Dendreon, EE.UU.); oglufanida (DCI), (Melmotte, EE.UU.); inhibidores del HIF-1 alfa, (Xenova, RU); CEP 5214, (Cephalon, EE.UU.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); angiocidina, (InKine, EE.UU.); A6, (Angstrom, EE.UU.); KR 31372, (Instituto Coreano de Investigación de Tecnología Química, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, RU); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE.UU.); CP 564959, (OSI, EE.UU.); CP 547632, (Pfizer, EE.UU.); 786034, (Glaxo SmithKline, RU); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); anginex, (Universidad de

Maastricht, Países Bajos, y Universidad de Minnesota, EE.UU.); ABT 510, (Abbott, EE.UU.); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, EE.UU.); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, (Instituto Nacional del Envejecimiento, EE.UU.); SU 11248, (Pfizer, EE.UU. y SUGEN EE.UU.); ABT 518, (Abbott, EE.UU.); YH16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU. y EntreMed, EE.UU.); AcM, KDR, (ImClone Systems, EE.UU.); AcM, alfa5 beta1, (Protein Design, EE.UU.); inhibidor de cinasa KDR, (Celltech Group, RU, y Johnson & Johnson, EE.UU.); GFB 116, (Universidad del Sur de Florida, EE.UU. y Universidad de Yale, EE.UU.); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4, (Universidad Estatal de Arizona, EE.UU.); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Universidad de Harvard, EE.UU., Takeda, Japón, y TAP, EE.UU.); AG 13925, (Agouron, EE.UU.); tetratiomolibdato, (Universidad de Michigan, EE.UU.); GCS 100, (Universidad Estatal de Wayne, EE.UU.) CV 247, (Ivy Medical, RU); CKD 732, (Chong Kun Dang, Corea del Sur); AcM, factor de crecimiento endotelial vascular, (Xenova, RU); irsogladina (DCI), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis, Francia); WX 360, (Wilex, Alemania); escualamina (DCIp), (Genaera, EE.UU.); RPI 4610, (Sirna, EE.UU.); terapia contra el cáncer, (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur); Honokiol, (Universidad de Emory, EE.UU.); ZK CDK, (Schering AG, Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561, (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA, EE.UU.); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF, (Pharmacopeia, EE.UU.); antagonistas de VE-cadherina-2, (ImClone Systems, EE.UU.); vasostatina, (Institutos Nacionales de Salud, EE.UU.); vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, EE.UU.); TZ 93, (Tsumura, Japón); TumStatin, (Hospital Beth Israel, EE.UU.); FLT 1 soluble truncado (receptor de factor de crecimiento endotelial vascular 1), (Merck & Co, EE.UU.); ligandos de Tie-2, (Regeneron, EE.UU.); e inhibidor de trombospondina 1, (Fundación Allegheny sobre Salud, Educación e Investigación, EE.UU.).

Alternativamente, los presentes compuestos pueden usarse también en terapias conjuntas con otros agentes antineoplásicos, tales como antagonistas de VEGF, otros inhibidores de cinasa incluyendo inhibidores de p38, inhibidores de KDR, inhibidores de EGF e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, AINE, o inhibidores de $\alpha_v\beta_3$.

La presente memoria descriptiva también da a conocer procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmulas I'-V.

En la familia de compuestos de fórmulas I'-V también se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Pueden prepararse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I'-V a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, arilalifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, adipico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pírico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, tiociánico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I'-V incluyen sales metálicas, tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas incluyendo aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etil-piperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil-morfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas estas sales pueden prepararse mediante medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiados con el compuesto de fórmulas I'-V. Cuando un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, un compuesto de fórmulas I'-V puede formar también sales internas.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse según los siguientes procedimientos de los esquemas 1-13, en los que los sustituyentes son tal como se definieron para las fórmulas I'-V anteriores, excepto cuando se indique de otro modo.

Se usan las siguientes abreviaturas en toda la memoria descriptiva:

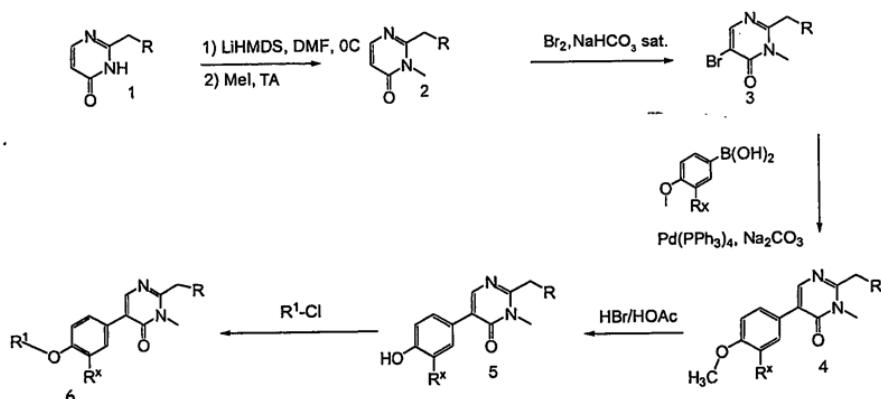
HOAc - ácido acético

MeCN - acetonitrilo

ES 2 450 566 T3

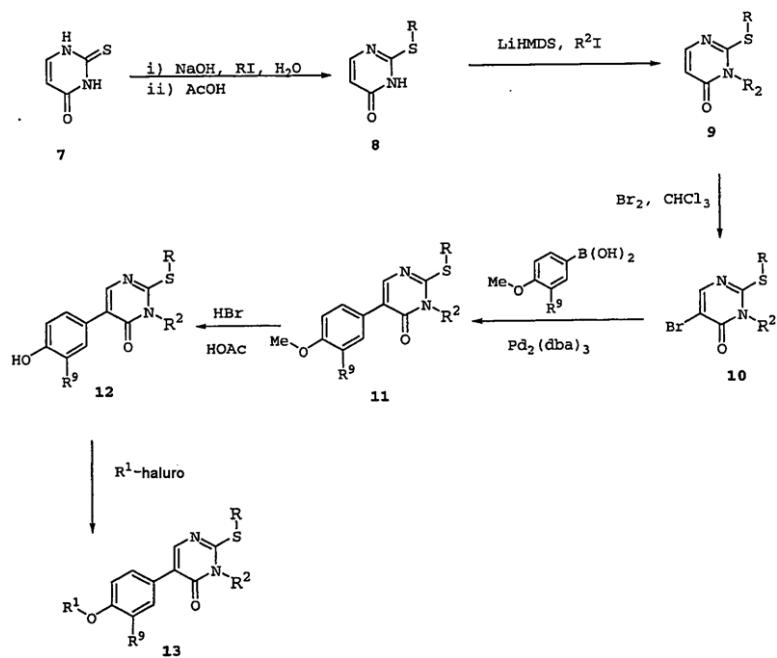
	NH ₄ Cl	-	cloruro de amonio
	Ar	-	argón
	HATU	-	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	PyBop	-	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio
5	Pd ₂ (dba) ₃	-	bis(dibencilidenacetona)paladio
	BINAP	-	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafilo
	TEAC	-	carbonato de bis(tetra-etilamonio)
	BBR ₃	-	tribromuro de boro
	BSA	-	albúmina de suero bovino
10	Br ₂	-	bromo
	Cs ₂ CO ₃	-	carbonato de cesio
	CHCl ₃	-	cloroformo
	Cu	-	cobre
	CuI	-	yoduro de cobre (I)
15	Et ₂ O	-	dietil éter
	DBU	-	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
	DIBAL	-	hidruro de diisobutilalumino
	DIAD	-	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIEA	-	diisopropiletilamina
20	DMF	-	dimetilformamida
	DMAP	-	4-dimetilaminopiridina
	DMSO	-	dimetilsulfóxido
	EDC, EDCI	-	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	dppa	-	difenilfosforilazida
25	EtOAc	-	acetato de etilo
	FBS	-	suero bovino fetal
	g	-	gramo
	h	-	hora
	HBr	-	ácido bromhídrico
30	HCl	-	ácido clorhídrico
	HOEt	-	1-hidroxibenzotriazol hidratado
	H ₂	-	hidrógeno
	H ₂ O ₂	-	peróxido de hidrógeno
	LiHMDS	-	bis(trimetilsilil)-amiduro de litio
35	MCPBA	-	ácido meta-cloroperbenzoico
	MgSO ₄	-	sulfato de magnesio
	MeOH	-	metanol

	Mel	-	yoduro de metilo
	CH ₂ Cl ₂ , DCM	-	cloruro de metileno
	NMP	-	N-metilpirrolidinona
	ml	-	mililitro
5	N ₂	-	nitrógeno
	Pd/C	-	paladio sobre carbono
	Pd(OAc) ₂	-	acetato de paladio
	Pd(OH) ₂	-	hidróxido de paladio
	Pd(PPh ₃) ₄	-	tetrakis(trifenilfosfina)paladio
10	Pd(dppf)Cl ₂	-	cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio
	PBS	-	solución salina tamponada con fosfato
	POCl ₃	-	oxicloruro de fósforo
	K ₂ CO ₃	-	carbonato de potasio
	TA	-	temperatura ambiente
15	NaHCO ₃	-	bicarbonato de sodio
	NaBH ₄	-	borohidruro de sodio
	NaOtBu	-	terc-butóxido de sodio
	NaOH	-	hidróxido de sodio
	NaH	-	hidruro de sodio
20	Nal	-	yoduro de sodio
	Na ₂ SO ₄	-	sulfato de sodio
	TBTU	-	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	THF	-	tetrahidrofurano
	Et ₃ N, TEA	-	triethylamina
25	TFA	-	ácido trifluoroacótico
	P(t-bu) ₃	-	tri(terc-butil)fosfina
	H ₂ O	-	agua

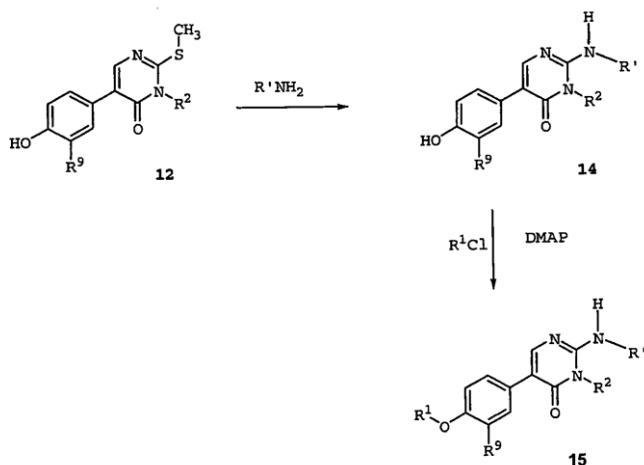
Esquema 1

Pueden prepararse pirimidinonas sustituidas 6 mediante el procedimiento explicado en el esquema 1. La alquilación de la pirimidinona 1 (preparada de manera similar a la descrita en el documento WO 94/26715) tal como con un haluro de alquilo en presencia de base (por ejemplo, Cs_2CO_3 o LiHMDS) a una temperatura de aproximadamente TA, proporciona la 3-alquilpirimidinona 2. La bromación de la 3-alquilpirimidinona 2, tal como con Br_2 en presencia de base (por ejemplo, NaHCO_3) a una temperatura de aproximadamente TA, proporciona la 5-bromo-3-alquilpirimidinona 3. Para compuestos de la invención en los que X es O, el acoplamiento de 5-bromo-3-alquilpirimidinona 3 tal como con acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico apropiado, proporciona la 5-fenilpirimidinona 4. Se mantiene la reacción a una temperatura $>$ aproximadamente 50°C , preferiblemente a una temperatura superior a aproximadamente 75°C , más preferiblemente a aproximadamente 90°C . Se prepara el fenol 5 mediante desalquilación de la 5-(4-metoxifenil)pirimidinona 4, tal como mediante tratamiento con HBr a una temperatura superior a aproximadamente 100°C , preferiblemente a aproximadamente 130°C . El tratamiento del fenol 5 con un anillo halosustituido, tal como en presencia de DMAP y NMP, proporciona compuestos 6. Preferiblemente, la reacción es a una temperatura superior a TA, preferiblemente superior a aproximadamente 50°C , más preferiblemente a aproximadamente 90°C . Más preferiblemente, se calienta la reacción usando un microondas (150 W).

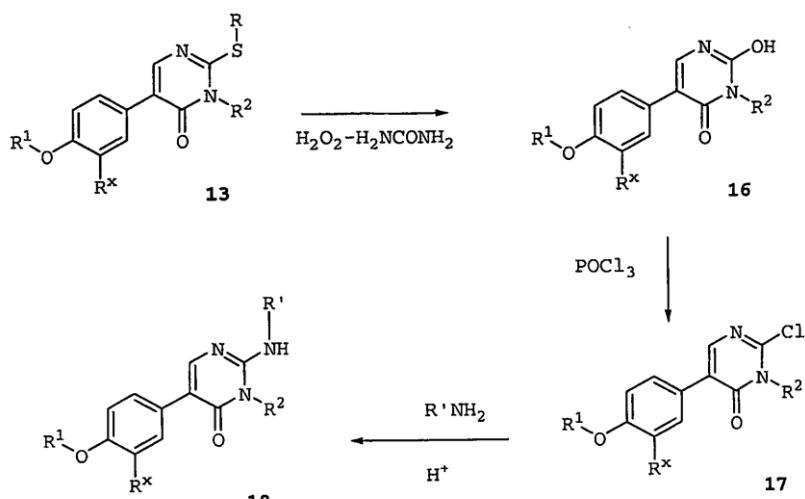
Esquema 2



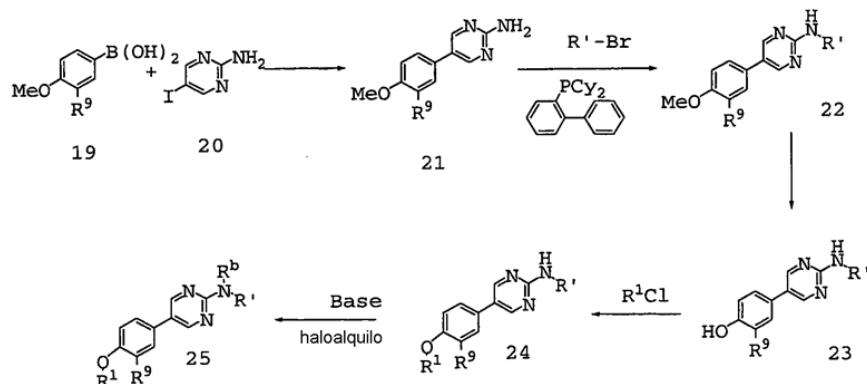
Alternativamente, pueden prepararse compuestos de la invención en los que Y es S mediante el método descrito en el esquema 2. La alquilación de la tiona 7 (preparada siguiendo el procedimiento de J. Spychala, Syn. Comm., 27 (11):1943-1949 (1997), proporciona la 2-alquiltio-pirimidinona 8. Etapas posteriores similares a las descritas en el esquema 1, proporcionan la tio-5-(4-hidroxifenil)pirimidinona 2-sustituida 12. El tratamiento adicional con el haluro proporciona compuestos 13.

Esquema 3

Pueden prepararse compuestos de la invención en los que Y es -NH- y X es O tal como se muestra en el esquema 3. Se trata la 2-metiltiopirimidinona 12 con la amina apropiada, tal como en presencia de ácido (por ejemplo, HCl) y se calienta a una temperatura superior a aproximadamente 50°C, preferiblemente superior a aproximadamente 100°C, más preferiblemente a aproximadamente 120°C. Puede calentarse la reacción con un microondas (100 W) para formar la amina 14. El acoplamiento de la amina 14 con el cloruro apropiado, similar al método descrito en el esquema 1, proporciona el compuesto 15.

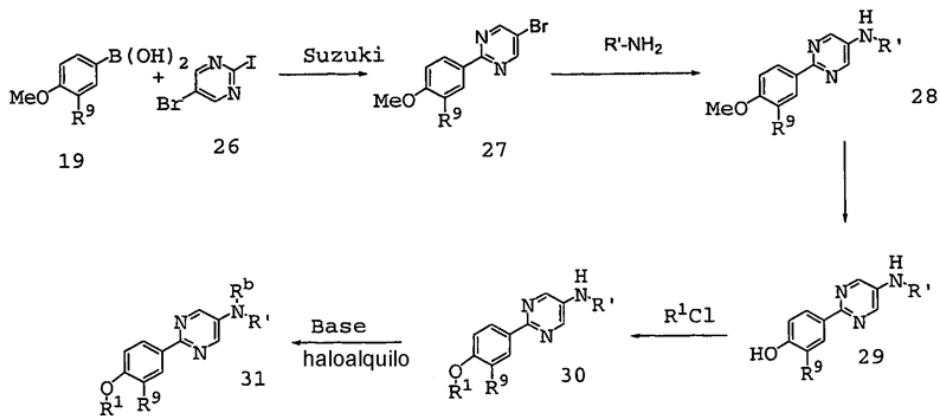
Esquema 4

10 Alternativamente, pueden prepararse compuestos de la invención en los que Y es -NH- y X es O tal como se muestra en el esquema 4. Se derivatiza la 2-metiltiopirimidinona 13 (R es CH₃) para dar la 2-cloropirimidinona 17 por medio del producto intermedio de hidroxilo 16 tal como mediante tratamiento del tiocompuesto con peróxido de hidrógeno de urea y TFAA, preferiblemente a aproximadamente TA; seguido por POCl₃ y base. Se realiza la cloración a una temperatura superior a aproximadamente 50°C, preferiblemente superior a aproximadamente 100°C, más preferiblemente a aproximadamente 125°C. El tratamiento de la 2-cloropirimidinona 17 con la amina adecuada, tal como en presencia de ácido (por ejemplo, HCl) preferiblemente a una temperatura superior a aproximadamente 50°C, más preferiblemente a aproximadamente 60°C, proporciona compuestos 17. Alternativamente, se calienta la reacción con un microondas (60 W).

Esquema 5

Pueden prepararse compuestos de pirimidina de la invención tal como mediante el método descrito en el esquema 5. El acoplamiento de Suzuki de ácidos borónicos 19 con 2-amino-5-halopirimidina 20, tal como en presencia de un catalizador de Pd (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) y a una temperatura superior a aproximadamente 50°C, preferiblemente a

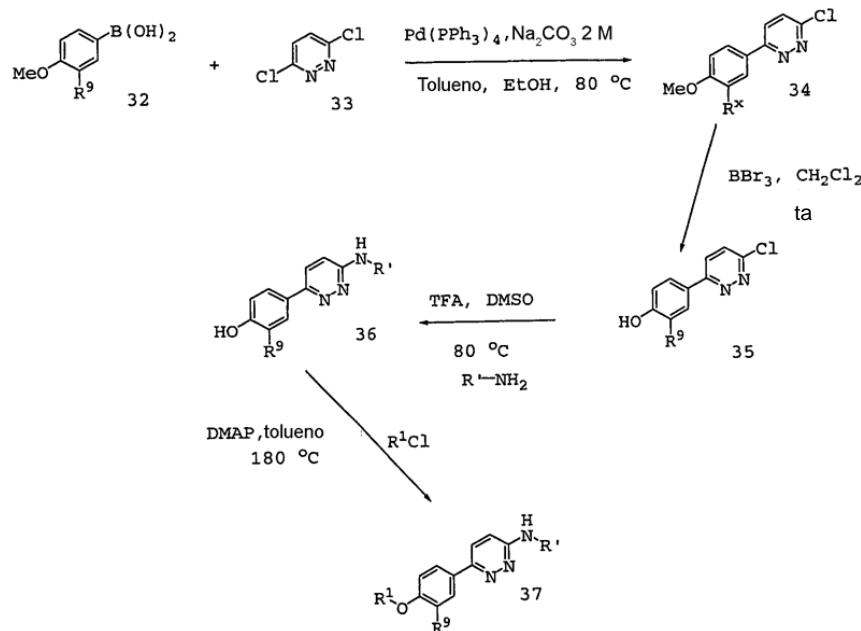
- 5 aproximadamente 80°C, proporciona el compuesto bicíclico 21. El tratamiento de la amina 21 con un halocompuesto apropiado, tal como un derivado de yodobenceno o de bromo, en presencia de un catalizador de Pd (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 2-bisciclohexil-1,1-bifenil-fosfina y KO^+Bu , en un disolvente apropiado tal como dimetilacetamida y tolueno, proporciona la amina sustituida 22. Se mantiene la reacción a una temperatura superior a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 200°C y preferiblemente se calienta en un microondas.
- 10 La desalquilación del metoxicompuesto 22, tal como con tiofenol y base (por ejemplo, K_2CO_3) en un disolvente tal como NMP, a una temperatura superior a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 120°C, proporciona el fenol 23. Se acopla el fenol 23 con un anillo halosustituido, tal como con una cantidad catalítica de DMAP a una temperatura superior a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 180°C, y más preferiblemente se calienta en un microondas, para proporcionar piridinas 24. Puede lograrse la sustitución adicional
- 15 de la amina para proporcionar compuestos 25.

Esquema 6

De manera similar a los métodos descritos en el esquema 5, pueden prepararse compuestos de pirimidina de la invención tal como mediante el método descrito en el esquema 6. El acoplamiento de Suzuki de ácidos borónicos 19 con 2,5-dihalopirimidina 26, tal como en presencia de un catalizador de Pd (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{dpdf})\text{Cl}_2$) y a una temperatura superior a aproximadamente 50°C, más preferiblemente a aproximadamente 80°C, proporciona el compuesto bicíclico 27.

- 25 El tratamiento del halocompuesto 27 con una amina apropiada, tal como una anilina, en presencia de un catalizador de Pd (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, BINAP y NaO^+Bu , en un disolvente apropiado tal como tolueno, a una temperatura superior a aproximadamente 50°C, preferiblemente a aproximadamente 100°C, proporciona la amina sustituida 28. La desalquilación del metoxicompuesto 28, tal como con tiofenol y K_2CO_3 en un disolvente tal como NMP, a una temperatura superior a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 120°C, proporciona el fenol 29, que puede acoplarse con un anillo halosustituido, tal como con una cantidad catalítica de DMAP a una temperatura superior a aproximadamente 50°C, preferiblemente a aproximadamente 110°C, para proporcionar piridinas 30. Puede lograrse la alquilación adicional de la amina, tal como mediante desprotonación con base fuerte (por ejemplo, NaH) a una temperatura superior a aproximadamente TA, preferiblemente a aproximadamente 50°C y tratamiento con haloalquilo ($\text{R}^b\text{-LG}$) a una temperatura superior a
- 30 aproximadamente TA, preferiblemente a aproximadamente 50°C, para proporcionar compuestos 31.

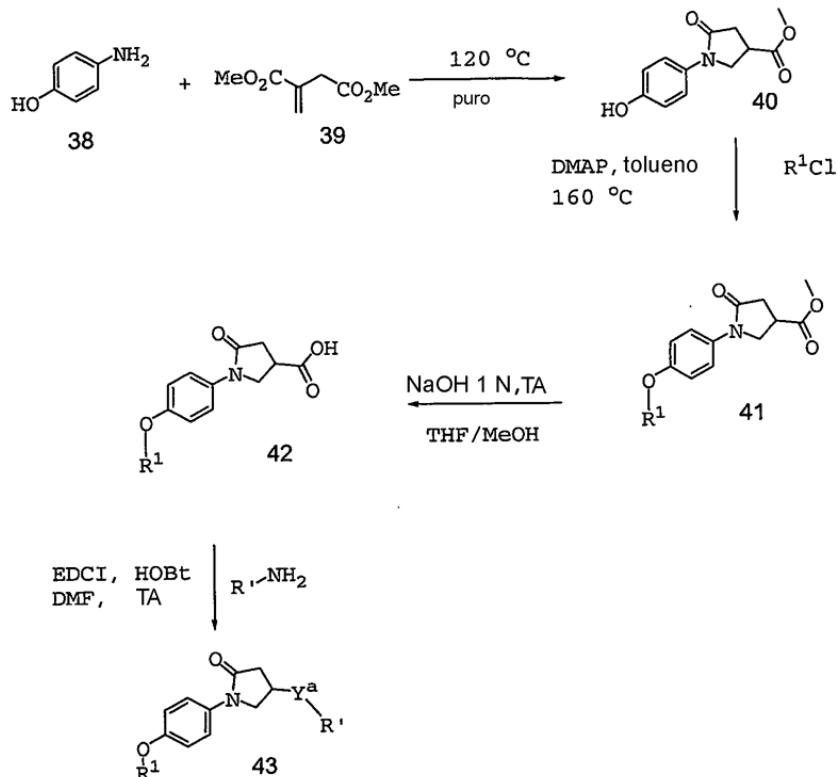
Esquema 7



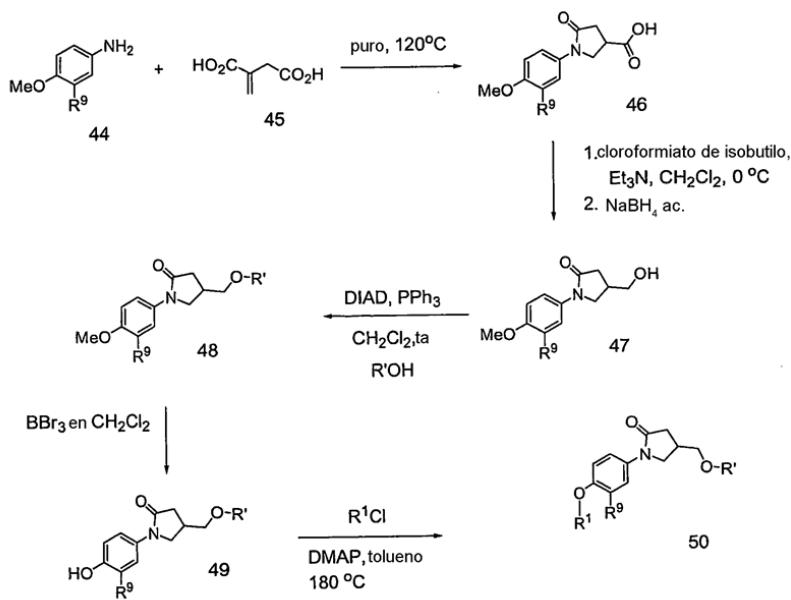
De manera similar a los métodos descritos anteriormente, pueden prepararse compuestos de piridazina de la invención tal como mediante el método descrito en el esquema 7. El acoplamiento de Suzuki de ácidos borónicos 32 con 2,5-dihalopirimidina 33, tal como en presencia de un catalizador de Pd (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) y a una temperatura superior a aproximadamente 50°C, más preferiblemente a aproximadamente 80°C, proporciona el compuesto bicíclico 34. La desalquilación del metoxicompuesto 34, tal como con BBr_3 (por ejemplo, 1 M) en un disolvente tal como CH_2Cl_2 , a una temperatura de aproximadamente TA, proporciona el fenol 35. Cuando Y es -NH-, la aminación del clorocompuesto 34 con una amina apropiada, tal como una anilina, en presencia de un ácido (por ejemplo, TFA) en un disolvente apropiado tal como DMSO, a una temperatura superior a aproximadamente 50°C, preferiblemente a aproximadamente 80°C, proporciona la amina sustituida 36. Puede acoplarse la amina sustituida 36 con un anillo halosustituido, tal como con polvo de Cu y base (por ejemplo, NaOH) a una temperatura superior a aproximadamente 50°C, preferiblemente a aproximadamente 120°C, más preferiblemente en un microondas (60 W), para proporcionar la piridazina 37.

Cuando Y es -CH₂- , puede alquilarse el clorocompuesto 34, tal como con B-bencil-9-BBN y K_2CO_3 en presencia de Pd catalítico, preferiblemente $\text{Pd}(\text{DPPF})\text{Cl}_2$, a una temperatura superior a aproximadamente 50°C, preferiblemente a aproximadamente 65°C, para proporcionar compuestos de piridazina sustituidos con alquilo.

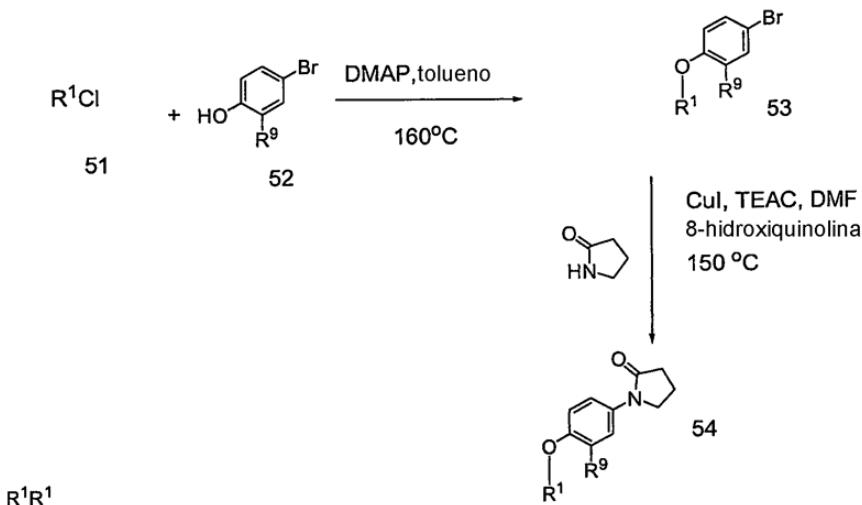
Cuando Y es -O-, puede sustituirse el clorocompuesto 34 con alcoholes, tales como con Cs_2CO_3 en presencia de DMF, a una temperatura superior a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 150°C, más preferiblemente en un microondas, para proporcionar compuestos de piridazina oxisustituidos. También puede convertirse el metoxicompuesto en el fenol mediante tratamiento con clorhidrato de piridina a una temperatura superior a aproximadamente 100°C, preferiblemente superior a aproximadamente 150°C, más preferiblemente a aproximadamente 170°C.

Esquema 8

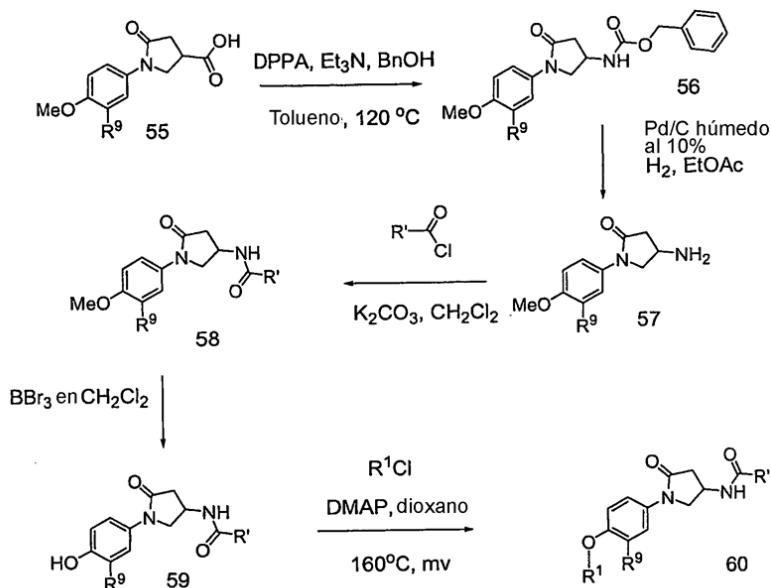
Pueden prepararse compuestos de la invención, en los que Y es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ tal como mediante el método descrito en el esquema 8. Se prepara el éster metílico del ácido 1-(4-hidroxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico 40 a partir de 4-amino-fenol 38 y éster dimetílico del ácido 2-metilen-succínico 39 a una temperatura superior a aproximadamente 50°C, preferiblemente superior a aproximadamente 100°C, más preferiblemente a aproximadamente 110°C. El acoplamiento del fenol 40 con un haluro similar al descrito en el esquema 3 proporciona el éter 41. La desesterificación de 41, tal como mediante tratamiento con base, proporciona el ácido carboxílico 42. Puede aminarse el ácido 42 tal como con tratamiento con una amina en presencia de reactivos de acoplamiento (por ejemplo, EDC y HOBT), lo que proporcionó la amida 43.

Esquema 9

Pueden prepararse compuestos de la invención, en los que Y es $-OCH_2-$ tal como mediante el método descrito en el esquema 9. Puede prepararse el ácido 5-oxopirrolidin-3-carboxílico 46 mediante la reacción de 3-fluoro-4-metoxibencenamina 44 con ácido itacónico 45 a una temperatura superior a aproximadamente 50°C, preferiblemente superior a aproximadamente 100°C, más preferiblemente a aproximadamente 110°C. Se consigue la formación del alcohol 47 mediante tratamiento del ácido 46 en primer lugar con cloroformiato de isobutilo en presencia de base, tal como TEA, a una temperatura inferior a TA, preferiblemente a aproximadamente 0°C, seguido por reducción, tal como con $NaBH_4$. El tratamiento del alcohol 47 con $R'OH$, tal como en presencia de DIAD y PPH_3 a una temperatura a aproximadamente TA proporcionó el éter 48. La conversión del metoxicompuesto 48 mediante un método similar al descrito en el esquema 7 proporcionó el fenol 49. El tratamiento del fenol 49 con el haluro apropiado tal como en presencia de DMAP a una temperatura superior a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 180°C, más preferiblemente en un microondas, para proporcionar los éteres 50 deseados.

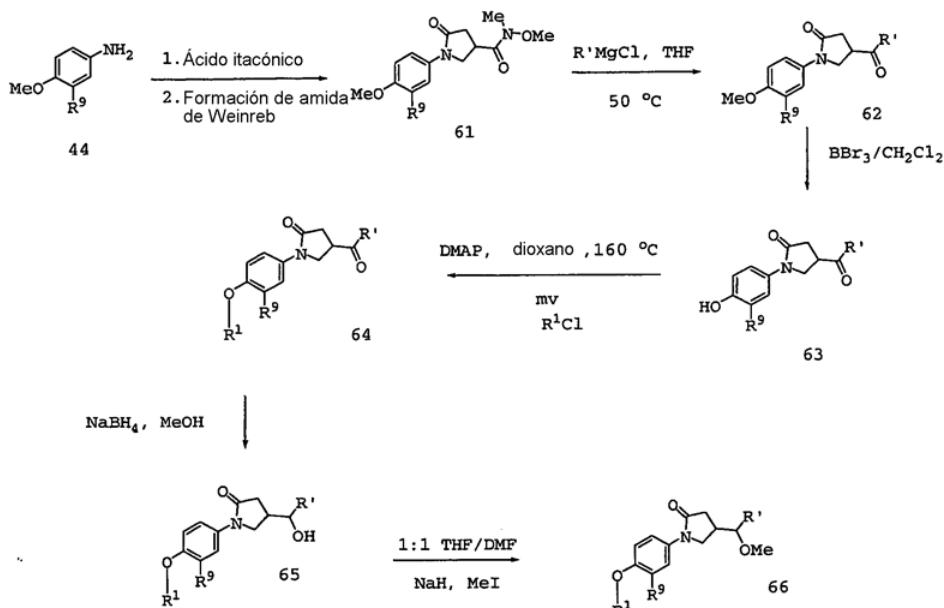
Esquema 10

Pueden prepararse compuestos de la invención, en los que YR es H, tal como mediante el método descrito en el esquema 10. El tratamiento de un haluro 51 apropiado se acopla con un alcohol 52 tal como con DMAP a una temperatura superior a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 160°C, más preferiblemente en un microondas, para proporcionar el éter deseado 53. El tratamiento del halocompuesto 53 con la amina cíclica deseada, tal como pirrolidin-2-ona, en presencia de TEAC, 8-hidroxiquinolina y Cul, a una temperatura superior a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 150°C, más preferiblemente en un microondas, proporciona los compuestos deseados 54.

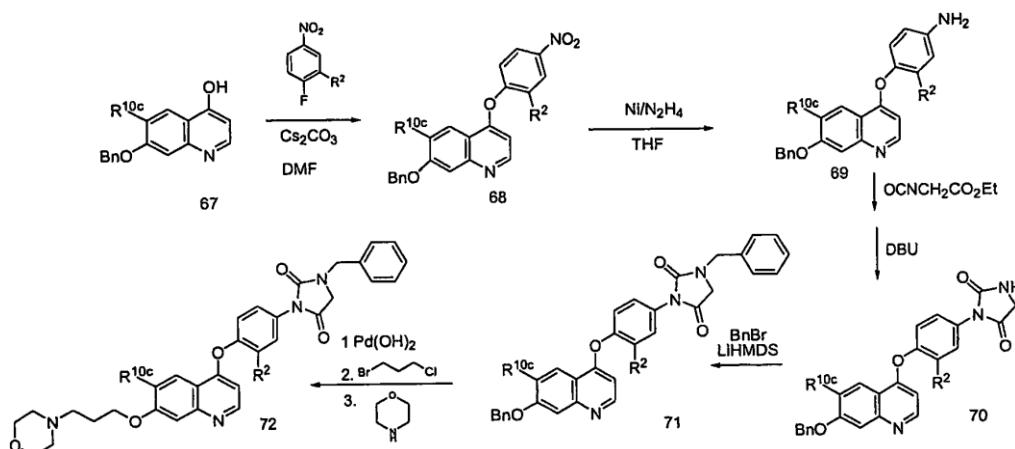
Esquema 11

5 Pueden prepararse los compuestos de la invención, en los que Y es -NHC(O)- tal como mediante el método descrito en el esquema 11. El tratamiento del ácido carboxílico 55 tal como con TEA y un alcohol, en presencia de DPPA, a una temperatura superior a aproximadamente 50°C, preferiblemente superior a aproximadamente 100°C, más preferiblemente a aproximadamente 120°C forma la amina protegida 56. La desprotección, tal como con Pd/C y H₂, proporciona la amina 57. El acoplamiento con un reactivo de carbonilo apropiado, tal como un cloruro de ácido, en presencia de base, tal como K₂CO₃, proporciona la amida 58 deseada. La conversión del éter 58 en el alcohol 59, mediante un procedimiento similar al descrito en el esquema 7, seguido por acoplamiento con un haluro apropiado proporciona la pirrolidona 60 de la invención.

Esquema 12



Esquema 13



Pueden prepararse los compuestos de hidantoína de la invención tal como mediante el método descrito en el esquema 13. La preparación del quinolinil éter 68, tal como a través de la reacción mediada por Cs_2CO_3 del alcohol 67 con el compuesto de halo-benceno apropiado a una temperatura superior a aproximadamente TA, preferiblemente a aproximadamente 40°C, seguido por la reducción del grupo nitrógeno, tal como mediante tratamiento con hidrazina en presencia de un catalizador (por ejemplo, níquel Raney) proporciona la amina 69. Se forma la hidantoína 70, tal como mediante adición de isocianatoacetato de etilo y tratamiento con DBU. Se logra la alquilación para formar hidantoínas sustituidas 71 tal como mediante tratamiento con un haluro de alquilo y LiHMDS. Puede lograrse la sustitución alternativa en el anillo de las quinolinas tal como mediante eliminación de grupos más lábiles (por ejemplo, grupos bencilo) tal como mediante tratamiento con PdOH/C en un disolvente apropiado tal como un alcohol (por ejemplo, MeOH) y reacción con base (por ejemplo, Cs_2CO_3) y dihaloalquilos, y el tratamiento con el haloalquil éter resultante con una amina (cíclica, ramificada o de cadena lineal) a una temperatura superior a aproximadamente TA, preferiblemente superior a aproximadamente 50°C, más preferiblemente a aproximadamente 60°C, para proporcionar el compuesto 72 deseado.

Los compuestos de partida definidos en los esquemas 1-13 también pueden estar presentes con grupos funcionales en forma protegida si es necesario y/o en forma de sales, siempre que esté presente un grupo de formación de sal y sea posible la reacción en forma de sal. Si así se desea, un compuesto de fórmula l' puede convertirse en otro compuesto de fórmula l' o un N-óxido del mismo; un compuesto de fórmula l' puede convertirse en una sal; una sal de un compuesto de fórmula l' puede convertirse en el compuesto libre u otra sal; y/o una mezcla de compuestos isoméricos de fórmula l' puede separarse en los isómeros individuales.

20 Pueden obtenerse N-óxidos de manera conocida haciendo reaccionar un compuesto de fórmula l' con peróxido de hidrógeno, Oxone, o un perácido, por ejemplo mCPBA, en un disolvente inerte, por ejemplo CH_2Cl_2 , o una mezcla de H_2O y un alcohol tal como MeOH o EtOH, a una temperatura de entre aproximadamente -10-35°C, tal como de aproximadamente 0°C-TA.

25 Si uno o más de otros grupos funcionales, por ejemplo carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto, están protegidos o es necesario protegerlos en un compuesto de fórmula l' o en la preparación de compuestos de fórmula l' , debido a que no deben participar en la reacción, éstos son grupos tales como los usados habitualmente en la síntesis de compuestos peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como derivados de ácidos nucleicos y azúcares.

30 Los grupos protectores pueden estar ya presentes en precursores y deben proteger los grupos funcionales en cuestión frente a reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Una característica de los grupos protectores es que ellos mismos se prestan fácilmente, es decir sin reacciones secundarias indeseadas, a la eliminación, normalmente mediante solvólisis, reducción, fotólisis o también mediante actividad enzimática, por ejemplo en condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El experto conoce, o puede establecer fácilmente, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y a continuación en el presente documento.

35 La protección de tales grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de eliminación se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia convencionales, tales como J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York (1973), en T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York (1981), en "The Peptides", Volumen 3, E. Gross y J. Meienhofer, editores, Academic Press, Londres y Nueva York (1981), en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4^a edición, Volumen 15/1, Georg Tieme Verlag, Stuttgart (1974), en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel (1982), y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de los hidratos de carbono: monosacáridos y derivados), Georg Tieme Verlag, Stuttgart (1974).

40 En las etapas de procedimiento adicionales, llevadas a cabo según se desee, los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deben participar en la reacción pueden estar presentes en forma desprotegida o pueden estar protegidos, por ejemplo, mediante uno o más de los grupos protectores mencionados anteriormente en "grupos protectores". Entonces se eliminan los grupos protectores completa o parcialmente según uno de los métodos allí descritos.

45 Pueden prepararse sales de un compuesto de fórmula l' con un grupo de formación de sal de manera conocida *per se*. Por tanto, pueden obtenerse sales de adición de ácidos de compuestos de fórmula l' mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. También puede convertirse una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo, un dihalogenuro de un compuesto de fórmula l') en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo, un monohalogenuro); esto puede realizarse calentando para dar una masa fundida, o por ejemplo calentando como sólido a alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo desde 130 hasta 170°C, expulsándose una molécula del ácido por molécula de un compuesto de fórmula l' .

50 Habitualmente, las sales pueden convertirse en compuestos libres, por ejemplo tratándolas con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metal alcalino, hidrogenocarbonatos de metal alcalino o hidróxidos de

metal alcalino, normalmente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

Todas las etapas de procedimiento descritas en el presente documento pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción conocidas, preferiblemente en aquéllas mencionadas específicamente, en ausencia de o habitualmente en presencia de disolventes o diluyentes, preferiblemente tales como los inertes frente a los reactivos usados y que pueden disolver éstos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes de neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos, normalmente intercambiadores catiónicos, por ejemplo en forma de H⁺, dependiendo del tipo de reacción y/o reactantes a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en el intervalo de desde aproximadamente -100°C hasta aproximadamente 190°C, preferiblemente desde aproximadamente -80°C hasta aproximadamente 150°C, por ejemplo a de aproximadamente -80 a aproximadamente 60°C, a TA, a de aproximadamente -20 a aproximadamente 40°C o en el punto de ebullición del disolvente usado, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado a presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón o nitrógeno.

Las sales pueden estar presentes en todos los compuestos de partida y productos transitorios, si éstos contienen grupos de formación de sal. Las sales también pueden estar presentes durante la reacción de tales compuestos, siempre que la reacción no se vea alterada por ello.

En determinados casos, normalmente en procedimientos de hidrogenación, es posible lograr reacciones estereoselectivas, que permiten, por ejemplo, una recuperación más fácil de los isómeros individuales.

Los disolventes a partir de los cuales pueden seleccionarse aquéllos que son adecuados para la reacción en cuestión incluyen por ejemplo H₂O, ésteres, normalmente alcanoatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, EtOAc, éteres, normalmente éteres alifáticos, por ejemplo, Et₂O o éteres cílicos, por ejemplo, THF, hidrocarburos aromáticos líquidos, normalmente benceno o tolueno, alcoholes, normalmente MeOH, EtOH o 1-propanol, IPOH, nitrilos, normalmente CH₃CN, hidrocarburos halogenados, normalmente CH₂Cl₂, amidas de ácido, normalmente DMF, bases, normalmente bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina, ácidos carboxílicos, normalmente ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo, AcOH, anhídridos de ácidos carboxílicos, normalmente anhídridos de ácidos de alcano inferior, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cílicos, lineales o ramificados, normalmente ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de estos disolventes, por ejemplo, disoluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción del procedimiento. Tales mezclas de disolventes también pueden usarse en el procesamiento, por ejemplo en cromatografía.

La presente memoria descriptiva también da a conocer aquellas formas del procedimiento en las que se parte de un compuesto que puede obtenerse en cualquier fase como un producto transitorio y se llevan a cabo las etapas que faltan, o interrumpe el procedimiento en cualquier fase, o se forma un material de partida en las condiciones de reacción, o se usa dicho material de partida en forma de una sal o derivado de reactivo, o se produce un compuesto que puede obtenerse por medio del procedimiento y se procesa dicho compuesto *in situ*.

Los compuestos de fórmula I', incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente usado para la cristalización (presentes como solvatos).

Los materiales de partida de la invención, se conocen, están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse en analogía a o según métodos conocidos en la técnica.

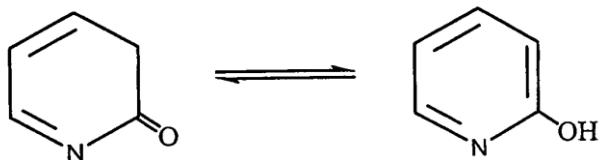
En la preparación de materiales de partida, los grupos funcionales existentes que no participan en la reacción deben protegerse, si es necesario. Se describieron grupos protectores preferidos, su introducción y su eliminación anteriormente o se describen en los ejemplos.

Todos los materiales de partida restantes se conocen, pueden prepararse según procedimientos conocidos o pueden obtenerse comercialmente; en particular, pueden prepararse usando procedimientos tal como se describen en los ejemplos.

Los compuestos de la presente invención pueden tener, en general, uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto, pueden existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas, mediante tratamiento con un ácido o una base ópticamente activos. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoliltartárico y canforsulfónico y después la separación de la mezcla de diaestereoisómeros mediante cristalización seguida por liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quirial elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diaestereoisómeros sintetizados pueden separarse mediante medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación y después hidrolizarse para producir el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención pueden obtenerse asimismo usando materiales de partida ópticamente activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto aparecer como racematos y mezclas racémicas, mezclas escalémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas de tales formas isoméricas de estos compuestos están incluidas expresamente en la presente invención.

- 5 Los compuestos de esta invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, por ejemplo, tal como se ilustra a continuación:



La invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento.

- 10 Los compuestos también pueden aparecer en formas isoméricas de dobles enlaces cis o trans o E o Z. Todas de tales formas isoméricas de tales compuestos están incluidas expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento están incluidas expresamente en la presente invención.

- 15 Los sustituyentes en los restos de anillo (por ejemplo, fenilo, tienilo, etc.) pueden unirse a átomos específicos, mediante lo cual se pretende que se fijen a ese átomo, o pueden dibujarse sin estar unidos a un átomo específico, mediante lo cual se pretende que esté unido a cualquier átomo disponible que no esté ya sustituido con un átomo distinto de H (hidrógeno).

- 20 Los compuestos de esta invención pueden contener sistemas de anillos heterocíclicos unidos a otro sistema de anillos. Tales sistemas de anillos heterocíclicos pueden unirse mediante un átomo de carbono o un heteroátomo en el sistema de anillos.

- 25 Alternativamente, puede sintetizarse un compuesto de cualquiera de las fórmulas definidas en el presente documento, según cualquiera de los procedimientos definidos en el presente documento. En los procedimientos definidos en el presente documento, las etapas pueden realizarse en un orden alternativo y pueden estar precedidas, o seguidas, por etapas de protección/desprotección adicionales según sea necesario. Los procedimientos pueden comprender adicionalmente el uso de condiciones de reacción apropiadas, incluyendo disolventes inertes, reactivos adicionales, tales como bases (por ejemplo, LDA, DIEA, piridina, K₂CO₃, y similares), catalizadores y formas de sal de los anteriores. Los productos intermedios pueden aislar o seguir con ellos *in situ*, con o sin purificación. En la técnica se conocen métodos de purificación e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (de fase líquida y gaseosa, y similares), extracción, destilación, trituración, HPLC de fase inversa y similares. En la técnica se conocen condiciones de reacción tales como temperatura, duración, presión y atmósfera (gas inerte, ambiental) y puede ajustarse tal como se apropiado para la reacción.

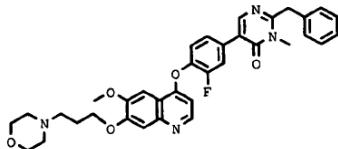
- 30 Tal como puede apreciarse por el experto en la técnica, no se pretende que los esquemas de síntesis anteriores comprendan una lista exhaustiva de todos los medios mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos descritos y reivindicados en esta solicitud. Resultarán evidentes métodos adicionales para los expertos habituales en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas de síntesis descritas anteriormente pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. En la técnica se conocen transformaciones de química de síntesis y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de compuestos inhibidores descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, aquellos tales como los descritos en R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a edición, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, "Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky y A. Pozharski, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2^a edición (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Berlín, Heidelberg (1984); J. Seydel-Penne, "Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis", 2^a edición, Wiley-VCH, (1997); y L. Paquette, editor, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons (1995).

- 45 Los compuestos de esta invención pueden modificarse agregando funcionalidades apropiadas para potenciar propiedades biológicas selectivas. En la técnica se conocen tales modificaciones e incluyen las que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

- 50 A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Se obtuvieron disolventes anhidros tales como DMF, THF, CH₂Cl₂ y tolueno de Aldrich

Chemical Company, EMD entre otros.

Ejemplo 1



2-Bencil-5-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona

5 Etapa 1: Preparación de 2-bencil-3H-pirimidin-4-ona

Se preparó 2-bencil-3H-pirimidin-4-ona tal como se describió en el documento WO 94/26715.

Etapa 2: Preparación de 2-bencil-3-metil-3H-pirimidin-4-ona

Se añadió Cs_2CO_3 (24,6 g, 75,7 mmol) a 2-bencil-3H-pirimidin-4-ona (etapa 1, 12,8 g) en DMF (80 ml) y THF (60 ml) a 0°C. Tras 10 min., se añadió Mel (4,3 ml, 68,8 mmol), y se calentó la reacción hasta TA. Tras 3 h, se decantó la reacción, se diluyó con CH_2Cl_2 , y se lavó con H_2O , y disolución ac. sat. de NaCl. Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se añadieron Et_2O y hexano (1:1) y se evaporó el disolvente proporcionando un sólido marrón. Se trituró el sólido con EtOAc al 30%/hexano produciendo el compuesto del título como un sólido de color marrón claro. Se purificó el filtrado mediante cromatografía con MeOH al 0-5%/ CHCl_3 produciendo compuesto adicional. EM (ESI de ion pos.) m/z: 201,0. ($\text{M}+\text{H}$). Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: 200,09.

15 Etapa 3: Preparación de 2-bencil-5-bromo-3-metil-3H-pirimidin-4-ona

Se añadió Br_2 (2,62 ml, 52 mmol) a 2-bencil-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (etapa 2, 9,3 g, 47 mmol) en CHCl_3 (100 ml) y NaHCO_3 sat. (100 ml). Tras 30 min., se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se filtró a través de una capa de sílice. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se formó una mezcla azeotrópica con CHCl_3 (2 veces). Se secó el compuesto bruto a alto vacío durante 16 h proporcionando el compuesto del título. EM (ESI de ion pos.) m/z: 279,0, 281,1. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$: 278,01.

Etapa 4: Preparación de 2-bencil-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona

Se calentaron 2-bencil-5-bromo-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (etapa 3, 11,1 g, 39,9 mmol), ácido 4-metoxi-3-fluorofenilborónico (10,12 g, 59 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,3 g, 1,9 mmol) en Na_2CO_3 2 M (100 ml) y dioxano (150 ml) hasta 90°C durante 1 h. Se enfrió la reacción hasta TA, y se diluyó con H_2O y CH_2Cl_2 . Se separaron los compuestos orgánicos y se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron a través de una capa de sílice. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadieron Et_2O /hexano (1:1) y se concentró la reacción a vacío para dar un sólido marrón. Se trituró el sólido con EtOAc al 20%/hexano produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo. EM (ESI de ion pos.) m/z: 325,2. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$: 324,13.

Etapa 5: Preparación de 2-bencil-5-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona

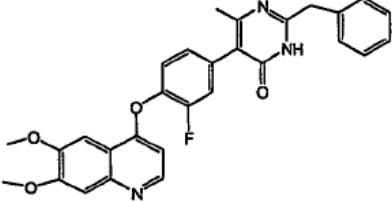
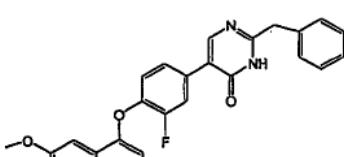
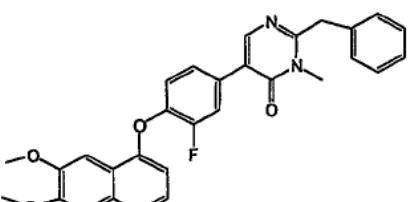
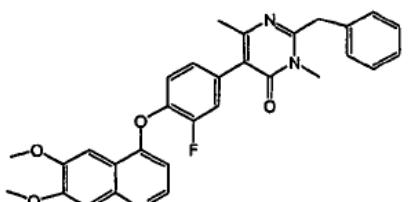
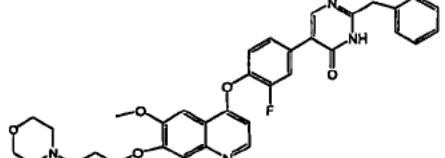
30 Se añadió HBr (al 40%, calidad de reactivo ACS) a 2-bencil-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (etapa 4, 9 g, 26 mmol) en HOAc (90 ml). Se calentó la reacción hasta 130°C y se monitorizó mediante HPLC. Tras 3 h, se enfrió la reacción hasta TA y se recogió el sólido por filtración. Se lavó el sólido con H_2O y Et_2O y se secó produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo. EM (ESI de ion pos.) m/z: 311,1. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$: 310,11.

35 Etapa 6: Preparación de 2-bencil-5-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona

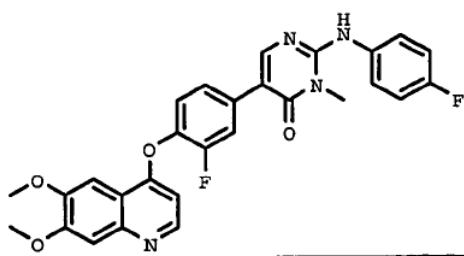
40 Se calentaron 2-bencil-5-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (etapa 5, 200 mg, 0,64 mmol), 4-cloro-6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinolina (217 mg, 0,64 mmol) y DMAP (39 mg, 0,32 mmol) en dioxano (3,5 mmol) y NMP (1,2 ml) hasta 90°C en un microondas CEM (150 W, 10 min., a potencia máxima). Se evaporó el dioxano y se purificó el compuesto bruto mediante HPLC prep. (CH_3CN al 1-95% / H_2O (0,1% de TFA)) produciendo la sal de TFA del compuesto del título como un vidrio amarillo. EM (ESI de ion pos.) m/z: 611,2. Calc. para $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_5$: 610,26.

Se prepararon los siguientes ejemplos en la tabla 1 de manera similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 1.

Tabla 1

Ej.	Estructura y nombre	Fórmula mol.	Masa	EM (MH ⁺)
2	 <p>5-((4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-6-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₉ H ₂₄ FN ₃ O ₄	497,18	498,0
3	 <p>5-((4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₈ H ₂₂ FN ₃ O ₄	483,16	484,2
4	 <p>5-((4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₉ H ₂₄ FN ₃ O ₄	497,18	498,0
5	 <p>5-((4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3,6-dimetil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₀ H ₂₆ FN ₃ O ₄	511,19	512,1
6	 <p>5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₄ H ₃₃ FN ₄ O ₅	596,24	597,3

7		C ₃₀ H ₂₇ N ₃ O ₅	509,20	510,0
8		C ₃₅ H ₃₅ FN ₄ O ₆	626,25	627,2
9		C ₃₅ H ₃₅ FN ₄ O ₄	594,26	595

Ejemplo 10

5-[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona

Etapa 1: Preparación de 2-metiltio-3H-pirimidin-4-ona

5 Se preparó este compuesto siguiendo el procedimiento de J. Spychala, Syn. Comm., 27 (11):1943-1949 (1997).

Etapa 2: Preparación de 3-metil-2-metiltio-3H-pirimidin-4-ona

Se suspendió 2-metiltio-3H-pirimidin-4-ona (etapa 1, 6,29 g, 44,2 mmol) en DMF (100 ml), se enfrió hasta 0°C, y se añadió DMF adicional (50 ml). Se añadió LiHMDS sólido (9,58 g, 57,3 mmol) en una porción, y se agitó la reacción a 0°C. Se añadió Mel (3,6 ml, 57,8 mmol) por medio de una jeringa, y se calentó la reacción hasta TA y se agitó durante 20,75 h. En este momento, se vertió la mezcla en 300 ml de H₂O y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron, y se purificaron sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc 3:1 → 3:2 → 1:1) dando el compuesto del título. EM (ESI de ion pos.) m/z: 157. Calc. para C₆H₈N₂OS: 156,04.

Etapa 3: Preparación de 5-bromo-3-metil-2-metiltio-4(3H)-pirimidinona

15 Se disolvió 3-metil-2-metiltio-3H-pirimidin-4-ona (etapa 2, 3,31 g, 21,2 mmol) en CHCl₃ (50 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo Ar. Se añadió Br₂ (1,25 ml, 25,4 mmol) por medio de una jeringa, y se agitó la reacción a 0°C durante 35 min.,

momento en el cual el análisis de CCF indicó el consumo completo del material de partida. Se extinguíó la reacción con 40 ml de NaHCO₃ saturado, se calentó hasta TA, y se agitó durante la noche. Se extrajo la reacción con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml), y se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron dando el compuesto del título, que no requirió purificación adicional. EM (ESI de ion pos.) m/z: 236. Calc. para C₈H₇BrN₂OS: 233,95.

5 Etapa 4: Preparación de 5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-2-metiltio-3H-pirimidin-4-ona

Se suspendieron 5-bromo-3-metil-2-metiltio-4(3H)-pirimidinona (etapa 3, 14,77 g, 62,8 mmol), ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico (20,11 g, 118,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,869 g, 2,04 mmol), ligando S-phos (Strem Chemical, 3,45 g, 8,40 mmol) y K₃PO₄ (42,27 g, 199,1 mmol) en tolueno (200 ml). Se burbujeó Ar a través de la disolución durante 5 min., y se puso la reacción en un baño de aceite (100°C) y se agitó durante 6,25 h, momento en el cual el análisis de CL-EM indicó una reacción completa. Se enfrió la reacción hasta TA y se dejó en reposo durante la noche. Se diluyó con CH₂Cl₂ (200 ml) y se filtró a través de una capa de una pulgada de gel de sílice que se lavó exhaustivamente con MeOH, EtOAc y CH₂Cl₂. (Parte del material sólido adherido al matraz tuvo que llevarse a agua y extraerse con EtOAc por separado). Se combinaron todo el filtrado (y los extractos en EtOAc) y se concentraron, dando como resultado un sólido naranja. Se trató esto con hexanos y se filtró, y se lavó repetidamente el sólido de color amarillo claro resultante con hexanos y entonces se puso a alto vacío durante la noche. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI de ion pos.) m/z: 281. Calc. para C₁₃H₁₃FN₂O₂S: 280,07.

10 Etapa 5: Preparación de 5-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-2-metiltio-3H-pirimidin-4-ona

15 Se suspendió 5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-2-metiltio-3H-pirimidin-4-ona (etapa 4, 10,05 g, 35,85 mmol) en HOAc glacial (60 ml) y se añadió HBr (240 ml, al 48%). Se puso la reacción en un baño de aceite (110°C) y se agitó durante 1,5 h. Se calentó la reacción hasta 120°C y se agitó durante 1,5 h adicionales, y tiempo en el cual CL-EM mostró muy poco material de partida. Se enfrió la reacción hasta 0°C, y se añadió EtOAc (300 ml). Se añadió NaHCO₃ saturado (0,2 l), se transfirió la reacción a un matraz Erlenmeyer de 2 l, y se añadieron 0,83 l de NaHCO₃ saturado. Se agitó la reacción durante la noche, entonces se añadieron más NaHCO₃ (300 ml) y NaOH 5 N (100 ml), y se agitó la reacción durante 30 min. y luego se filtró. Se recogió el sólido mientras que se ajustaba el pH del filtrado a aproximadamente 5 usando NaOH 5 N y se filtró de nuevo. Se combinó el sólido de ambas filtraciones y secó a vacío dando el compuesto del título. EM (ESI de ion pos.) m/z: 267. Calc. para C₁₂H₁₁FN₂O₂S Peso mol.: 266,05.

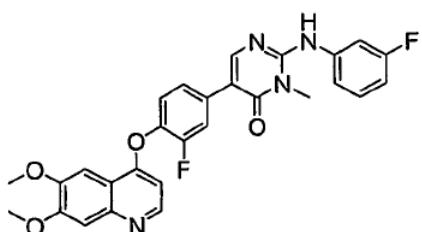
20 Etapa 6: Preparación de 5-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-2-(4-fluorofenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona

25 Se suspendió 5-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-2-metiltio-3H-pirimidin-4-ona (etapa 5, 0,39 g, 1,5 mmol) en 3,6 ml de p-fluoroanilina y se añadió HCl concentrado (1 gota). Se calentó la reacción en un microondas a 120°C y 100 W durante 10 min. (usando una característica Powermax en un microondas CEM). Se enfrió la reacción hasta TA y se diluyó con EtOAc (100 ml). Se extrajo la fase orgánica con NaOH 1 N (3 x 15 ml), y se neutralizaron los extractos acuosos con HCl concentrado. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml), y se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron dando el compuesto deseado. EM (ESI de ion pos.) m/z: 330. Calc. para C₁₇H₁₃F₂N₃O₂: 329,10.

30 Etapa 7: Preparación de 5-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona

35 Se suspendieron 5-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-2-(4-fluorofenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (etapa 6, 296,7 mg, 0,901 mmol), cloruro de 3,4-dimetoxquinolina (313,9 mg, 1,404 mmol) y DMAP (28 mg, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) y se calentaron en un microondas a 120°C y 300 W durante 20 min. Se enfrió la reacción hasta TA y se concentró. Se purificó la mezcla usando en primer lugar HPLC de fase inversa (CH₃CN al 10% → 95%/H₂O con el 0,1% de TFA) y entonces filtrando 2 veces a través de una capa de 0,5 pulgadas - 1 pulgada de gel de sílice con EtOAc. Se recogieron fracciones con compuesto puro y se concentraron para dar el compuesto del título. EM (ESI de ion pos.) m/z: 517. Calc. para C₂₈H₂₂F₂N₄O₄: 516,16.

40 Ejemplo 11



45 5-[4-(6,7-Dimetoxy-4-methoxyphenyl)-3-fluorophenyl]-2-(3-fluorophenylamino)-3-methyl-3H-pirimidin-4-one

Etapa 1: Preparación de 5-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-metiltio-3H-pirimidin-4-ona

Se suspendieron 5-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-2-metiltio-4(3H)-pirimidinona (ej. 12, 522,7 mg, 1,963 mmol), cloruro de 3,4-dimetoxiquinolina (591 mg, 2,64 mmol) y DMAP (72 mg, 0,589 mmol) en 4,0 ml de 1,4-dioxano y se calentaron en un microondas a 300 W y 120°C durante 20 min. Se repitió este proceso 3 veces usando 528 mg,

5 528 mg y 536 mg del material de partida. Se combinaron las cuatro reacciones, se concentraron, y se filtraron a través de una capa de gel de sílice (EtOAc/hexanos 3:1) dando el compuesto del título. EM (ESI de ion pos.) m/z: 454. Calc. para $C_{23}H_{20}FN_3O_4S$: 453,12.

Etapa 2: Preparación de 5-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-hidroxi-3-metil-3H-pirimidin-4-ona.

Se disolvió 5-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-metiltio-3H-pirimidin-4-ona (etapa 1, 1,048 g, 2,3 mmol) en CH₃CN (15 ml) y TFA (1,7 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió peróxido de hidrógeno de urea (290 mg, 3,09 mmol), y se agitó la reacción durante 5 min. Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,43 ml, 3,09 mmol), y se calentó la reacción hasta TA y se agitó durante 40 min. Se extinguíó la mezcla con H₂O (10 ml) y EtOAc (25 ml) y se dejó en reposo durante la noche. Se añadieron NaHCO₃ saturado (10 ml) y EtOAc, y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc, y se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron, y se purificaron sobre gel de sílice (EtOAc → EtOAc/MeOH 1:1) dando el compuesto del título. EM (ESI de ion pos.) m/z: 411. Calc. para $C_{21}H_{17}FN_3O_5$: 410,39.

Etapa 3: Preparación de 2-cloro-5-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-metilpirimidin-4 (3H)-ona

Se disolvió 5-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-hidroxi-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (etapa 2, 678,8 mg, 1,605 mmol) en POCl₃ (16 ml) y N,N-dimetilanilina (1,6 ml) y se calentó a 125°C durante 8,5 h y entonces se enfrió hasta TA y se agitó durante la noche. Se concentró la reacción, se diluyó con CH₂Cl₂ (125 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (25 ml, 17 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. Debido a la propensión del título compuesto a la hidrólisis, se usó el cloruro bruto para la siguiente reacción.

Etapa 4: Preparación de 5-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-(3-fluorofenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona.

25 Se disolvió el 2-cloro-5-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-metilpirimidin-4 (3H)-ona bruto de la etapa 3 en 15 ml de 1,4-dioxano. A 5 ml de esta disolución se le añadió m-fluoroanilina (0,2 ml) y HCl concentrado (1 gota). Se calentó la reacción en el microondas a 60°C y 60 W durante 5 min. antes de enfriarse hasta TA. Se concentró la mezcla y se filtró a través de una capa de una pulgada de gel de sílice con EtOAc → EtOAc/MeOH 2:1 → MeOH/EtOAc 3:2. Se concentró el filtrado y se purificó usando HPLC de fase inversa (MeCN al 10% → 95%/H₂O con el 0,1% de TFA). Finalmente, se filtró el compuesto de nuevo a través una capa de una pulgada de gel de sílice en una columna de pipeta con EtOAc dando el compuesto del título. EM (ESI de ion pos.) m/z: 517. Calc. para $C_{28}H_{22}F_2N_4O_4$: 516,16.

Se prepararon los siguientes ejemplos en la tabla 2 de manera similar a los procedimientos descritos en o bien el ejemplo 10 o bien el ejemplo 11.

35 Tabla 2

Ej.	Estructura	Fórmula mol.	Peso molecular	EM (MH ⁺)
12	 5-(4-((6,7-bis(methoxy)-4-quinolinil)oxy)-3-fluorophenyl)-3-metil-2-metiltio-4(3H)-pirimidinona	$C_{23}H_{20}FN_3O_4S$	453,12	454,0

13	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₄	498,17	499,0
14	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-((2-fluorofenil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₈ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₄	516,16	517,0
15	<p>5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetyl)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₃ H ₂₉ FN ₆ O ₄	592,22	
16	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-ciclopentil-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₄	475,19	
17	<p>5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-((4-fluorofenil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₄ H ₃₃ F ₂ N ₅ O ₅	629,24	630,2

18	<p>5-((4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxy)-3-fluorophenyl)-3-methyl-2-((4-methylphenyl)amino)-4(3H)-pyrimidinone</p>	C ₂₉ H ₂₅ FN ₄ O ₄	512,19	513,0
19	<p>5-((4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxy)-3-fluorophenyl)-3-methyl-2-((4-trifluoromethylphenyl)amino)-4(3H)-pyrimidinone</p>	C ₂₉ H ₂₂ F ₄ N ₄ O ₄	566,16	567,1
20	<p>2-((4-(dimethylamino)phenyl)amino)-5-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-((3-(4-morpholinyl)propyl)oxy)-4-quinolinil)oxy)phenyl)-3-methyl-4(3H)-pyrimidinone</p>	C ₃₆ H ₃₉ FN ₆ O ₅	654,30	655
21	<p>2-((2,2-dimethylpropyl)amino)-5-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-((3-(4-morpholinyl)propyl)oxy)-4-quinolinil)oxy)phenyl)-3-methyl-4(3H)-pyrimidinone</p>	C ₃₃ H ₄₀ FN ₅ O ₅	605,30	606
22	<p>5-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-((3-(4-morpholinyl)propyl)oxy)-4-quinolinil)oxy)phenyl)-3-methyl-2-(fenilamino)-4(3H)-pyrimidinone</p>	C ₃₄ H ₃₄ FN ₅ O ₅	611,25	612

23	<p>5-((4-(6,7-bis(methoxy)-4-quinolinil)oxy)-3-fluorophenyl)-3-methyl-2-((2-methylpropyl)amino)-4(3H)-pyrimidinone</p>	C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O ₄	478,20	479
24	<p>5-((4-(6,7-bis(methoxy)-4-quinolinil)oxy)-3-fluorophenyl)-3-methyl-2-(methyl(phenyl)amino)-4(3H)-pyrimidinone</p>	C ₂₉ H ₂₅ FN ₄ O ₄	512,19	513
25	<p>5-((4-(6,7-bis(methoxy)-4-quinolinil)oxy)-3-fluorophenyl)-3-methyl-2-((1-phenylethyl)amino)-4(3H)-pyrimidinone</p>	C ₃₀ H ₂₇ FN ₄ O ₄	526,20	527
26	<p>5-((4-(6,7-bis(methoxy)-4-quinolinil)oxy)-3-fluorophenyl)-3-methyl-2-phenyl-4(3H)-pyrimidinone</p>	C ₂₈ H ₂₂ FN ₃ O ₄	483,16	484
27	<p>5-((4-(6,7-bis(methoxy)-4-quinolinil)oxy)-3-fluorophenyl)-3-methyl-2-(1-pyrrolidinyl)-4(3H)-pyrimidinone</p>	C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O ₄	476,19	477

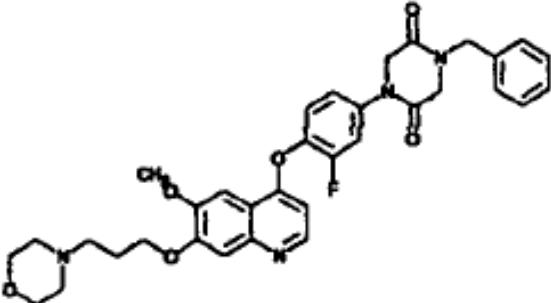
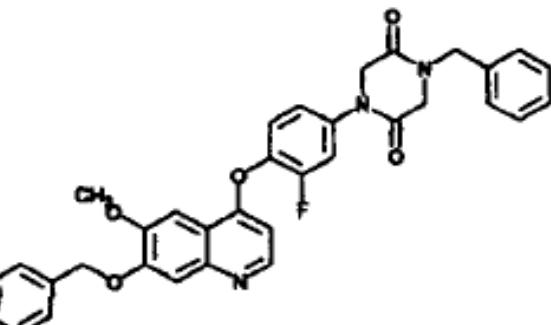
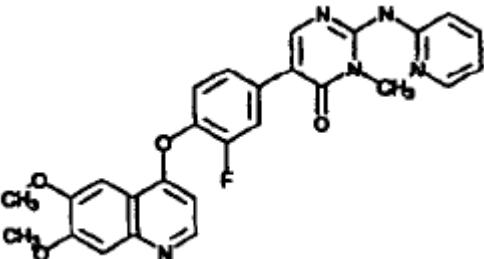
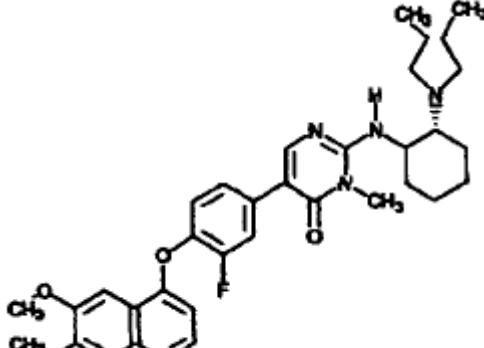
28	<p>5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmethyl)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₆ H ₃₈ FN ₅ O ₄	623,29	624
29	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((3-metilbutyl)(fenil)amino)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₃ H ₃₃ FN ₄ O ₄	568,25	569
30	<p>5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-((4-fluorofenil)metyl)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₅ H ₃₄ F ₂ N ₄ O ₅	628,25	629
31	<p>5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((fenilmethoxy)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmethyl)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₅ H ₂₈ FN ₃ O ₄	573,21	574
32	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-((2-(dimetilamino)etil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₆ H ₂₈ FN ₅ O ₄	493,21	494
33	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-((ciclopropilmethyl)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O ₄	476,19	477

34	<p>5-(4-((6,7-bis(methoxy)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((fenilmethyl)amino)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₉ H ₂₅ FN ₄ O ₄	512,19	513
35	<p>5-(4-((7-(3-(4-ethyl-1-piperazinil)propoxi)-6-methoxy-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(fenilmethyl)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₇ H ₄₀ FN ₅ O ₄	637,31	638
36	<p>5-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(3-(4-morpholinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-((4-methylphenyl)methyl)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₆ H ₃₇ FN ₄ O ₅	624,27	625
37	<p>5-(3-fluoro-4-((7-((3-(4-hidroxi-1-piperidinil)propil)oxi)-6-methoxy-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmethyl)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₆ H ₃₇ FN ₄ O ₅	624,27	625

Se prepararon los siguientes ejemplos en la tabla 3 de manera similar a los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores.

Tabla 3

Ej.	Estructura	Fórmula mol.	Peso mol.	EM (MH ⁺)
37a	<p>(Compuesto de referencia)</p> <p>4-bencil-1-{3-fluoro-4-[6-methoxy-7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinolin-4-il]oxy}-fenil-piperazin-2-ona</p>	C ₃₄ H ₃₇ FN ₄ O ₅	600,27	601

37b	(Compuesto de referencia)		C ₃₄ H ₃₅ FN ₄ O ₆	614,25	615
37c	(Compuesto de referencia)		C ₃₄ H ₂₈ FN ₃ O ₅	577,20	578
37d			C ₂₇ H ₂₂ FN ₅ O ₄	499,17	500
37e			C ₃₄ H ₄₂ FN ₅ O ₄	603,32	604

37f	<p>2-(amino-fenil-metil)-5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil]-3-metil-3H-pirimidin-4-ona</p>	C ₂₉ H ₂₅ FN ₄ O ₄	512,19	513
37g	<p>5-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-2-fenilamino-3H-pirimidin-4-tiona</p>	C ₃₃ H ₃₂ FN ₅ O ₄ S	613,22	614
37h	<p>5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-metil-2-[1-(2,2,2-trifluoro-acetil)piperidin-3-ilamino]-3H-pirimidin-4-ona</p>	C ₂₉ H ₂₇ FN ₄ N ₅ O ₅	601,19	602
37i	<p>5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-metil-2-(1-propil-piperidin-3-ilamino)-3H-pirimidin-4-ona</p>	C ₃₀ H ₃₄ FN ₅ O ₄	547,26	548

37j	<p>2-(1-acetyl-piperidin-3-ilamino)-5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxy)-3-fluoro-fenil]-3-metil-3H-pirimidin-4-ona</p>	C ₂₉ H ₃₀ FN ₅ O ₅	547,22	548
37k	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxy)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((2-piperidinilmetil)amino)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₈ H ₃₀ FN ₅ O ₄	519,23	520
37l	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxy)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(3-piperidinilamino)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₇ H ₂₈ FN ₅ O ₄	505,21	506
37m	<p>2-(4-acetyl-1-piperazinil)-5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxy)-3-fluorofenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₈ H ₂₈ FN ₅ O ₅	533,21	534

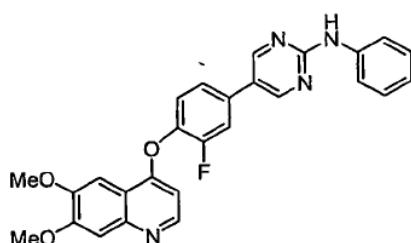
37n	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-hidroxi-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₂ H ₁₈ FN ₃ O ₅	423,12	424
37o	<p>(Compuesto de referencia)</p> <p>3-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-metil-6-(3-piridinilamino)-2(1H)-piridinona</p>	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₄	498,17	499
37p	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(ciclohexilamino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₄	504,22	505
37q	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(4-(1-metiletil)-1-piperazinil)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₉ H ₃₂ FN ₅ O ₄	533,24	534
37r	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(4-metil-1-piperazinil)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₇ H ₂₈ FN ₅ O ₄	505,21	506

37s	<p>5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)-propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-(hidroxi(fenil)metyl)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₅ H ₃₅ FN ₄ O ₆	626,25	627
37t	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₈ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₄	516,16	517
37u	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₉ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₄	530,18	531
37v	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((2-feniletil)amino)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₀ H ₂₇ FN ₄ O ₄	526,20	527
37w	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(4-etil-1-piperazinil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₈ H ₃₀ FN ₅ O ₄	519,23	520

37x	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxy)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₈ H ₂₁ F ₂ N ₃ O ₄	501,15	502
37y	<p>5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₃ H ₃₂ FN ₅ O ₅	597,24	598
37z	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxy)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((1R)-1-feniletil)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₀ H ₂₆ FN ₃ O ₄	511,19	512
37aa	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxy)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₂ H ₁₈ FN ₃ O ₄	407,13	408

37ab	<p>5-(4-((6,7-bis(metoxy)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₇ H ₂₁ FN ₄ O ₄	484,15	485
37ac	<p>5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-((4-metoxi-fenil)amino)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₅ H ₃₆ FN ₅ O ₆	641,26	642
37ad	<p>5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-((4-metilfenil)amino)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₅ H ₃₆ FN ₅ O ₅	625,27	626
37ae	<p>2-((4-clorofenil)amino)-5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₄ H ₃₃ ClFN ₅ O ₅	645,22	646
37af	<p>(Ejemplo de referencia)</p> <p>5-(3-fluoro-4-((7-hidroxi-6-metoxi-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmethyl)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₈ H ₂₂ FN ₃ O ₄	483,16	484

37ag	<p>5-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-((3-(4-morpholinyl)propyl)oxy)-4-quinolinyl)oxy)phenyl)-3-methyl-2-(furan-2-carbonyl)-4(3H)-pyrimidinone</p>	C ₃₅ H ₃₃ FN ₄ O ₆	624,24	625
37ah	<p>5-(4-((6,7-bis(methoxy)-4-quinolinyl)oxy)-3-fluorophenyl)-3-methyl-2-(furan-2-carbonyl)-4(3H)-pyrimidinone</p>	C ₂₉ H ₂₄ FN ₄ O ₃	497,18	498

Ejemplo 38

5-(4-(6,7-Dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N-fenilpirimidin-2-amina

Etapa 1: Preparación de 5-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirimidin-2-amina

- 5 En un matraz de fondo redondo de 500 ml bajo N₂, se mezclaron ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico (5,0 g, 29,4 mmol) y 5-yodopirimidin-2-amina (5,5 g, 24,9 mmol). Se añadieron tolueno (100 ml), EtOH (40 ml) y H₂O (20 ml), seguido por la adición de Na₂CO₃ (3,0 g, 24,2 mmol). Se burbujeó un flujo de N₂ a través de la mezcla durante 5 min. antes de que se añadiera el catalizador Pd(PPh)₄ (0,30 g, 0,26 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C bajo N₂ durante 20 h mediante lo cual se enfrió hasta TA. Se añadió una disolución de NaOH (5 N, 10 ml) a la mezcla y se continuó con la agitación durante 10 min. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con H₂O (3 x 10 ml), seguido por una mezcla de hexanos-EtOAc (1:1, 30 ml). Se secó el sólido al aire dando el compuesto del título. EM (ESI de ion pos.) m/z: 220. Calc. para C₁₁H₁₀FN₃O: 219,08.

Etapa 2: Preparación de 5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-fenilpirimidin-2-amina

- 15 Se puso en un tubo de microondas una mezcla de 5-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirimidin-2-amina (etapa 1, 0,44 g, 2,0 mmol) y bromobenceno (0,60 g, 4,0 mmol) en N,N'-dimetilacetamida (1,0 ml) y tolueno (1,0 ml) y se trató con Pd(OAc)₂ (0,024 g, 0,1 mmol), 2-bisciclohexil-1,1-bifenil-fosfina (Strem Chemical, 0,070 g, 0,20 mmol) y KOBu (0,44 g, 4,0 mmol). Se desgasificó la mezcla con N₂ (2 veces) y se sometió a calentamiento con microondas a 200°C durante un total de 20 min. Después de enfriarse la mezcla hasta TA, se filtró a través de un lecho de Celite®. Se lavó el sólido con EtOAc (3 x 10 ml), y se lavó la fase orgánica combinada con H₂O, NH₄Cl (sat.), se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar un aceite. La purificación sobre sílice usando hexanos-EtOAc (3:1) dio como resultado el compuesto deseado como un sólido amarillo. EM (ESI de ion pos.) m/z: 296. Calc. para C₁₇H₁₄FN₃O: 295,11.

Etapa 3: Preparación de 2-fluoro-4-(2-(fenilamino)pirimidin-5-il)fenol

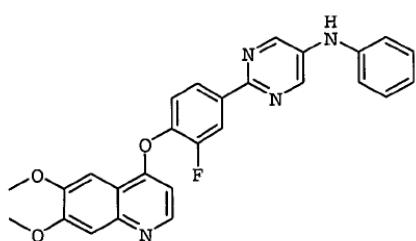
Se calentó una mezcla de 5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-fenilpirimidin-2-amina (etapa 2, 0,066 g, 0,22 mmol), tiofenol

(0,20 g, 1,0 mmol) y K_2CO_3 (0,15 g, 1,1 mmol) en NMP (2 ml) a 120°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y se diluyó con H_2O (4 ml). Tras agitar durante 10 min., se filtró la suspensión resultante, y se lavó adicionalmente el sólido con H_2O . Se lavó el sólido con hexanos proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón. EM (ESI de ion pos.) m/z: 282. Calc. para $C_{16}H_{12}FN_3O$: 281,10.

5 Etapa 4: Preparación de 5-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N-fenilpirimidin-2-amina

Se trató una mezcla de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolina (0,064 g, 0,28 mmol) y 2-fluoro-4-(2-(fenilamino)pirimidin-5-il)fenol (etapa 3, 0,48 g, 0,17 mmol) en dioxano (1,0 ml) y piridina (0,5 ml) con una cantidad catalítica de DMAP (0,12 g, 0,1 mmol). Se calentó la mezcla con irradiación de microondas a 180°C durante 30 min. Tras enfriar a TA, se diluyó la mezcla con $NaOH$ (0,2 N, 6 ml), y se filtró la suspensión. Se purificó adicionalmente el sólido resultante sobre sílice con el 0-5% de (NH_3 -MeOH en DCM) produciendo el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI de ion pos.) m/z: 469. Calc. para $C_{27}H_{21}FN_4O_3$: 468,16.

Ejemplo 39



{2-[4-(6,7-Dimetoxy-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]pirimidin-5-il}-fenil-amina

15 Etapa 1: Preparación de 5-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirimidina

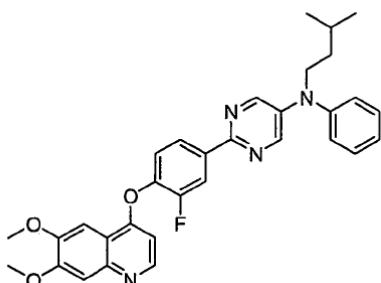
A una mezcla de 5-bromo-2-yodopirimidina (3,0 g, 10 mmol) y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico (2,0 g, 12 mmol) en dioxano (15 ml) y H_2O (5 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,1 g, 0,12 mmol) y Na_2CO_3 (2,0 g, 19 mmol) bajo argón. Se agitó la mezcla a TA durante 20 h y se calentó adicionalmente a 80°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con H_2O , NH_4Cl (sat.), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. Se repartió el residuo bruto en éter- CH_2Cl_2 1:1 y se filtró proporcionando el compuesto del título como un copo. Se concentró el filtrado y se trituró con MeOH proporcionando un segundo lote de producto sólido. EM (ESI de ion pos.) m/z: 283, 285. Calc. para $C_{11}H_8BrFN_2O$: 281,98.

Etapa 2: Preparación de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-fenilpirimidin-5-amina

En un matraz de fondo redondo de 50 ml bajo nitrógeno, se cargaron 5-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirimidina (etapa 1, 0,40 g, 1,41 mmol), anilina (0,28 g, 3,0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,015 g, 0,067 mmol), BINAP (0,090 g, 0,064 mmol) y NaO^+Bu (0,27 g, 2,8 mmol). Se añadió tolueno (5,0 ml) y se calentó la mezcla a 100°C durante 24 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación sobre sílice con MeOH al 1% en CH_2Cl_2 proporcionó el compuesto del título como un sólido morado. EM (ESI de ion pos.) m/z: 296. Calc. para $C_{17}H_{14}FN_3O$: 295,11.

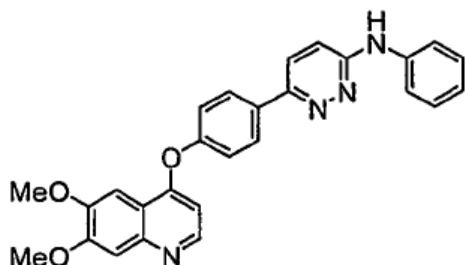
30 Etapa 3: Preparación de {2-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-pirimidin-5-il}-fenil-amina

Se calentó una mezcla de 5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-fenilpirimidin-2-amina (etapa 2, 0,23 g, 0,78 mmol), tiofenol (0,50 g, 4,6 mmol) y K_2CO_3 (0,50 g, 3,6 mmol) en NMP (1,5 ml) a 120°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y se diluyó con H_2O (4 ml). La extracción con CH_2Cl_2 seguida por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (MeOH al 1% en EtOAc) proporcionó el fenol deseado como una película de color naranja oscuro. (M+1/e: 282.) Se mezcló el fenol con 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolina (0,26 g, 1,2 mmol), DMAP (0,030 g, 0,25 mmol) en piridina (1,0 ml) y dioxano (1,0 ml). Se calentó la mezcla a 110°C durante 14 h, se concentró, y se calentó adicionalmente en tolueno (5 ml). Se purificó el residuo sobre sílice usando MeOH en $CHCl_3$ (al 0-3%). Se disolvió parte de la fracción de producto en EtOAc y se lavó con $NaOH$ (1 N, 2 veces) para producir el compuesto del título. EM (ESI de ion pos.) m/z: 469. Calc. para $C_{27}H_{21}FN_4O_3$: 468,16.

Ejemplo 40

2-(4-(6,7-Dimetoxinaftalen-1-iloxi)-3-fluorofenil)-N-isopentil-N-fenilpirimidin-5-amina

En un matraz seco de 10 ml con barra de agitación, se puso {2-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-pirimidin-5-il}-fenil-amina (ejemplo 39, 0,030 g, 0,06 mmol) bajo N₂. Se añadió THF anhidro (1,5 ml), seguido por la adición de NaH (dispersión al 60%, 0,10 g, 2,5 mmol). Se calentó la mezcla de color amarillo resultante a 50°C durante 20 min., entonces se enfrió hasta TA. Se añadió 1-bromo-3-metilbutano (0,20 ml), y se calentó la mezcla de color amarillo resultante a 50°C durante 4,5 h. Se extinguió la reacción con NH₄Cl (semisat.) y se filtró la suspensión espesa, entonces se lavó con H₂O. Se disolvió el sólido marrón en CH₂Cl₂ y se purificó sobre sílice (EtOAc al 50%-100% en hexanos) produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo. EM (ESI de ion pos.) m/z: 539. Calc. para C₃₂H₃₁FN₄O₃: 538,24.

Ejemplo 41

{6-[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-piridazin-3-il}-fenil-amina

Etapa 1: Preparación de 3-cloro-6-(4-metoxi-fenil)-piridazina

Se burbujeó una mezcla de ácido 4-metoxifenilborónico (3 g, 0,02 mol) y 3,6-dicloro-piridazina (3,58 g, 0,024 mol) en Na₂CO₃ 2 M/ EtOH-tolueno (40 ml/20 ml/100 ml) a través de N₂ durante 5 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (1,15 g, 0,001 mol) bajo N₂ y se calentó la reacción hasta 80°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla con 100 ml de EtOAc y 20 ml de agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con 50 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se lavó el sólido obtenido con EtOAc al 50%/hexano proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM (ESI de ion pos.) m/z: 221,0 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₁H₉CIN₂O: 220,65.

Etapa 2: Preparación de 4-(6-cloro-piridazin-3-il)-fenol

Se agitó una disolución de 3-cloro-6-(4-metoxi-fenil)-piridazina (etapa 1, 2,5 g, 0,0113 mol) en BBr₃ 1 M/CH₂Cl₂ (34 ml) a TA durante 16 h. Se concentró la disolución a vacío y se redissolvió el residuo en 100 ml de EtOAc. Se lavó la fase orgánica con 40 ml de agua seguido por 40 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se lavó el sólido con una mezcla de EtOAc al 50%/hexano dando el compuesto del título como un sólido amarillo EM (ESI de ion pos.) m/z: 207,2 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₀H₇CIN₂O: 206,63.

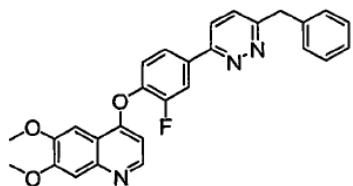
Etapa 3: Preparación de 4-(6-fenilamino-piridazin-3-il)-fenol

A una disolución de 4-(6-cloro-piridazin-3-il)-fenol (etapa 2, 1 g, 4,84 mmol) y anilina (1,35 g, 14,52 mmol) en 20 ml de DMSO se le añadieron 5 gotas de TFA. Se calentó la reacción hasta 80°C durante 16 h. Se enfrió la disolución hasta TA y se diluyó con 100 ml de EtOAc. Se lavó la fase orgánica con 40 ml de agua, 40 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante chromatografía (EtOAc al 50%/hexano hasta EtOAc) dando el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI de ion pos.) m/z: 264,2 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₆H₁₃N₃O: 263,29.

Etapa 4: Preparación de {6-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-piridazin-3-il}-fenil-amina

Se calentó una mezcla de 4-(6-fenilamino-piridazin-3-il)-fenol (etapa 3, 0,25 g, 0,95 mmol), 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinolina (0,212 g, 0,95 mmol), polvo de Cu (0,1 g) y gránulo de NaOH (0,1 g) en DMF/piridina (1,5 ml/1,5 ml) en un microondas (CEM Discover, 60 W, 120°C, rampa de 12 min., mantenimiento de 18 min.). Entonces se diluyó la

- mezcla de reacción con 50 ml de EtOAc y se lavó con 20 ml de agua seguido por salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto en columna (EtOAc al 50%/hexano hasta EtOAc) produciendo el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI de ion pos.) m/z: 451,2 (M+H). Masa exacta calc. para C₂₇H₂₃N₄O₃: 450,49.

Ejemplo 42

10

4-[4-(6-Bencil-piridazin-3-il)-2-fluoro-fenoxi]-6,7-dimetoxi-quinolina

Etapa 1: Preparación de 3-Cloro-6-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-piridazina

Se burbujeó una mezcla de ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico (10 g, 0,059 mol) y 3,6-dicloro-piridazina (8,79 g, 0,059 mol) en Na₂CO₃ 2 M/EtOH/tolueno (80 ml/40 ml/200 ml) a través de N₂ durante 5 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄

- cat. (3,47 g, 0,003 mol) bajo N₂ y se calentó la reacción hasta 80°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla con 200 ml de EtOAc y 40 ml de agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con 80 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se lavó el sólido obtenido con EtOAc al 50%/hexano proporcionando un sólido blanquecino. EM (ESI de ion pos.) m/z: 239,0 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₁H₈ClFN₂O: 238,65.

Etapa 2: Preparación de 3-bencil-6-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-piridazina

- 20 Se desgasificó con N₂ una disolución de 3-cloro-6-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-piridazina (etapa 1, 2,0 g, 8,38 mmol), B-bencil-9-BBN (0,5 ml en THF, 20 ml) y K₂CO₃ (3,5 g, 25,1 mmol) en 30 ml de DMF durante 5 min. Entonces se añadió Pd(DPPF)Cl₂ cat. (731 mg, 1 mmol) y se calentó la reacción a 65°C durante 3 h (baño de aceite precalentado).

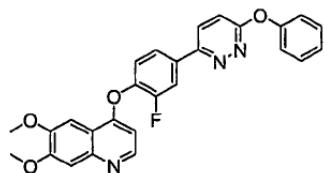
- 25 Se vertió la mezcla en agua con hielo y se extrajo con 50 ml 2x EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 50 ml de salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Se concentró la disolución a vacío y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50%/hexano hasta EtOAc) dando un sólido de color amarillo claro. EM (ESI de ion pos.) m/z: 295,3 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₈H₁₅FN₂O: 294,32.

Etapa 3: Preparación de 4-(6-bencil-piridazin-3-il)-2-fluoro-fenol

- 30 Se agitó una disolución de 3-bencil-6-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-piridazina (etapa 2, 1,5 g, 5,1 mmol) en 25 ml de BBr₃ 1 M/CH₂Cl₂ a TA durante 16 h. Entonces se concentró la disolución a vacío y se redisolvió el residuo en 100 ml de EtOAc. Se lavó la fase orgánica con 40 ml de agua seguido por 40 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío dando el compuesto del título. El sólido tiene escasa solubilidad en EtOAc y CH₂Cl₂ y se lavó con EtOAc al 50%/hexano y entonces se utilizó en la siguiente etapa (sólido amarillo). EM (ESI de ion pos.) m/z: 281,3 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₇H₁₃FN₂O: 280,30.

- 35 Etapa 4: Preparación de 4-[4-(6-bencil-piridazin-3-il)-2-fluoro-fenoxi]-6,7-dimetoxi-quinolina

- 40 Se calentó una mezcla de 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinolina (0,19 g, 0,85 mmol), 4-(6-bencil-piridazin-3-il)-2-fluoro-fenol (etapa 3, 0,2 g, 0,71 mmol) y DMAP (0,1 g, 0,85 mmol) en 6 ml de tolueno en un microondas (Personal Chemistry, Emrys Optimizer) a 180°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y se diluyó con 60 ml de EtOAc. Se lavó la disolución con 20 ml de salmuera 2 veces, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo adicionalmente con cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc a del 50% al 100% en hexanos) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI de ion pos.) m/z: 487,3 (M+H). Masa exacta calc. para C₂₈H₂₂FN₃O₃: 467,49.

Ejemplo 43

4-[2-Fluoro-4-(6-fenoxi-pyridazin-3-il)-fenoxi]-6,7-dimethoxy-quinolina

Etapa 1: Preparación de 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-6-fenoxi-pyridazina

Se calentó una mezcla de 3-cloro-6-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-pyridazina (1,0 g, 4,019 mmol), fenol (0,26 g, 5,03 mmol) y Cs₂CO₃ (1,64 g, 5,03 mmol) en 15 ml de DMF (en tubo de microondas) en un microondas (Personal Chemistry, Emrys Optimizer) a 150°C durante 15 min. Se enfrió la mezcla hasta TA y se diluyó con 60 ml de EtOAc. Se lavó la disolución con 20 ml de NaHCO₃ sat. seguido por 20 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se lavó el sólido con EtOAc al 50%/hexanos proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM (ESI de ion pos.) m/z: 297,3 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₇H₁₃FN₂O₂: 296,30.

10 Etapa 2: Preparación de 2-fluoro-4-(6-fenoxi-pyridazin-3-il)-fenol

Se calentó una mezcla de 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-6-fenoxi-pyridazina (etapa 1, 0,60 g, 2,0 mmol) y clorhidrato de piridina (3 g) en un baño de aceite a 170°C durante 8 h. Se retiró el clorhidrato de piridina sublimado en la parte superior del matraz de reacción, y se usó el residuo (0,65 g) en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI de ion pos.) m/z: 283,1 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₆H₁₁FN₂O₂: 282,27.

15 Etapa 3: Preparación de 4-[2-fluoro-4-(6-fenoxi-pyridazin-3-il)-fenoxi]-6,7-dimethoxy-quinolina

Se calentó una mezcla de 4-cloro-6,7-dimethoxy-quinolina (0,4 g, 1,79 mmol), 2-fluoro-4-(6-fenoxi-pyridazin-3-il)-fenol (etapa 2, 0,50 g, 1,79 mmol) y DMAP (0,22 g, 1,79 mmol) en 6 ml de tolueno (en tubo de microondas) en un microondas (Personal Chemistry, Emrys Optimizer) a 180°C durante 1 h.

20 Se prepararon los siguientes ejemplos en la tabla 4 de manera similar a los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores.

Tabla 4

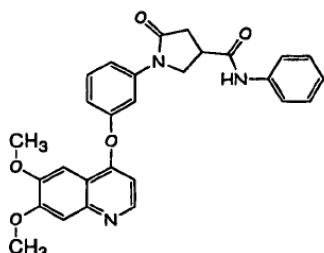
Ej.	Estructura	Fórmula mol.	Peso mol.	EM (MH ⁺)
43a	 6-(4-((6,7-bis(methoxy)-4-quinolinil)oxy)-3-fluorophenyl)-N-(3-chlorophenyl)-3-pyridazinamine	C ₂₇ H ₂₀ ClFN ₄ O ₃	502,12	503
43b	 6-(4-((6,7-bis(methoxy)-4-quinolinil)oxy)-3-fluorophenyl)-N-methyl-N-phenyl-3-pyridazinamine	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₃	482,18	483

43c	<p>6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2-clorofenil)-3-piridazinamina</p>	C ₂₇ H ₂₀ ClFN ₄ O ₃	502,12	503
43d	<p>6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-fenil-3-piridazinamina</p>	C ₂₇ H ₂₁ CIN ₄ O ₃	484,13	485
43e	<p>4-((4-(6-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-3-piridazinil)-2-fluorofenil)oxi)-6,7-bis(metoxi)quinolina</p>	C ₂₉ H ₂₃ FN ₄ O ₃	494,18	495
43f	<p>6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(3-fluorofenil)-3-piridazinamina</p>	C ₂₇ H ₂₀ F ₂ N ₄ O ₃	486,15	487
43g	<p>6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2-metoxifenil)-3-piridazinamina</p>	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₄	498,17	499
43h	<p>6-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-N-fenil-3-piridazinamina</p>	C ₃₃ H ₃₂ FN ₅ O ₄	581,24	582

43i	<p>6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-fenil-3-piridazinamina</p>	C ₂₇ H ₂₁ FN ₄ O ₃	468,16	469
43j	<p>6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-N-(1H-pirazol-3-il)-3-piridazinamina</p>	C ₂₄ H ₁₈ N ₆ O ₃	438,14	439
43k	<p>6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-piridazinamina</p>	C ₂₃ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₃	474,13	475
43l	<p>6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-ciclopentil-3-piridazinamina</p>	C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O ₃	460,19	461
43m	<p>6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2,3-dimetilfenil)-3-piridazinamina</p>	C ₂₉ H ₂₅ FN ₄ O ₃	496,19	497
43n	<p>6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2-metilfenil)-3-piridazinamina</p>	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₃	482,18	483

43o	(Ejemplo de referencia)		C ₂₇ H ₂₀ F ₂ N ₄ O ₃	486,15	487
-----	-------------------------	--	--	--------	-----

Ejemplo 44 (Ejemplo de referencia)



1-(4-(6,7-Dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-oxo-N-fenilpirrolidin-3-carboxamida

Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 1-(4-hidroxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico

- 5 Se calentó una mezcla de 4-amino-fenol (3 g, 0,027 mol) y éster dimetílico del ácido 2-metilen-succínico (4,35 g, 0,027 mol) hasta 110°C durante 16 h. Se disolvió el vidrio marrón oscuro en EtOAc y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20%/hexano hasta EtOAC) dando el compuesto del título como un aceite naranja. EM (ESI de ion pos.) m/z: 236,2 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₂H₁₃NO₄: 235,24.

Etapa 2: Preparación de 1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo

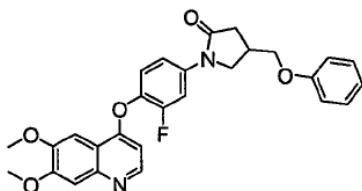
- 10 Se calentó una mezcla de 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinolina (1,0 g, 4,45 mmol), éster metílico del ácido 1-(4-hidroxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (etapa 1, 1,6 g, 6,7 mmol) y DMAP (0,55 g, 4,45 mmol) en 30 ml de tolueno (en 5 tubos de microondas) en un microondas (Personal Chemistry, Emrys Optimizer) a 180°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y se diluyó con 60 ml de EtOAc. Se lavó la disolución con 20 ml de NaHCO₃ sat. seguido por 20 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo adicionalmente con cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 100% hasta MeOH al 15% en EtOAc) proporcionando el compuesto del título como un vidrio incoloro. EM (ESI de ion pos.) m/z: 423,2 (M+H). Masa exacta calc. para C₂₃H₂₂N₂O₆: 422,43.

Etapa 3: Preparación de ácido 1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

- 20 A una disolución de 1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (etapa 2, 0,5 ng, 1,18 mmol) en disolución de MeOH/THF (2 ml: 2 ml), se le añadieron 1,77 ml de NaOH 1 N. Se agitó la reacción a TA durante 8 h. Se concentró la disolución a vacío hasta sequedad y se acidificó con HCl 1 N. Se recogió el precipitado blanco por filtración y se lavó con EtOAc al 50%/hexanos dando el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI de ion pos.) m/z: 409,3 (M+H). Masa exacta calc. para C₂₂H₂₀N₂O₆: 408,4.

Etapa 4: Preparación de 1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-oxo-N-fenilpirrolidin-3-carboxamida

- 25 A una disolución de ácido 1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (etapa 3, 120 mg, 0,29 mmol), anilina (55 mg, 0,59 mmol), HOBT (58 mg, 0,43 mmol) en 6 ml de DMF se le añadió EDC (82 mg, 0,43 mmol) a TA. Se agitó la reacción a TA durante 16 h. Se diluyó la mezcla con 50 ml de EtOAc, y se lavó la disolución resultante con 20 ml de NaHCO₃ sat. seguido por 20 ml de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc a del 30% al 100%/hexano y luego hasta MeOH al 5%/EtOAc) produciendo el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI de ion pos.) m/z: 484,5 (M+H). Masa exacta calc. para C₂₈H₂₅N₃O₅: 483,52.

Ejemplo 45

1-(4-(6,7-Dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-(fenoximetil)pirrolidin-2-ona

Etapa 1: Preparación de ácido 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

- 5 Se calentó una mezcla de 3-fluoro-4-metoxibencenamina (7,5 g, 0,053 mmol) y ácido itacónico (6,9 g, 0,053 mmol) hasta 110°C durante 2 h. Se disolvió el sólido amarillo en 100 ml de MeOH y se concentró a vacío. Se lavó el sólido resultante con EtOAc al 50%/hexanos dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI de ion pos.) m/z: 254,2 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₂H₁₂FNO₄: 253,23.

Etapa 2: Preparación de 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona

- 10 A una disolución de ácido 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (etapa 1, 2 g, 7,9 mmol), Et₃N (1,65 ml, 9,48 mmol) en 30 ml de CH₂Cl₂ a 0°C se le añadió cloroformiato de isobutilo (1,23 ml, 9,48 mmol) por medio de una jeringa. Se agitó la reacción a 0°C durante 1 h. Se retiró el precipitado blanco por filtración. Se enfrió el filtrado hasta 0°C y se añadió NaBH₄ (0,9 g, 23,7 mmol) en disolución acuosa (3 ml) a la reacción. Tras 1 h, se diluyó la mezcla con 100 ml de EtOAc y 30 ml de disolución sat. de NaHCO₃. Se separó la fase orgánica y se lavó con 30 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se cromatógrafió el residuo mediante una columna de gel de sílice (EtOAc a del 5% al 80%/hexano) dando el título como un vidrio incoloro. EM (ESI de ion pos.) m/z: 240,4 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₂H₁₄FNO₃: 239,24.

Etapa 3: Preparación de 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(fenoximetil)pirrolidin-2-ona

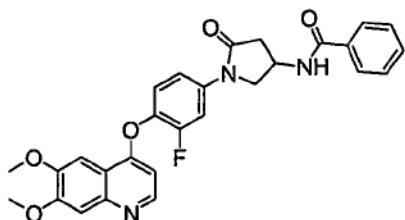
- 20 A una disolución de 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (etapa 2, 1,0 g, 4,18 mmol), fenol (0,786 g, 8,36 mmol) y PPh₃ (2,41 g, 9,2 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ a 0°C se le añadió DIAD (1,65 ml, 9,2 mmol) lentamente por medio de una jeringa. Se calentó la reacción hasta TA y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía (hexanos hasta EtOAc al 50%/hexanos) dando el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI de ion pos.) m/z: 316,2 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₈H₁₈FNO₃: 315,34.

25 Etapa 4: Preparación de 1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(fenoximetil)pirrolidin-2-ona

- Se agitó una disolución de 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(fenoximetil)pirrolidin-2-ona (etapa 3, 1,0 g, 3,17 mmol) en 15,85 ml de BBr₃ 1 M /CH₂Cl₂ a TA durante 10 h. Se concentró la disolución a vacío y se diluyó el residuo con 100 ml de EtOAc. Se lavó la fase orgánica con 40 ml de NaHCO₃ sat. seguido por 40 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc a del 5% al 60%/hexano) dando el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro. EM (ESI de ion pos.) m/z: 302,3 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₇H₁₆FNO₃: 301,31.

Etapa 5: Preparación de 1-(4-(6,7-dimethoxyquinolin-4-oxo)phenyl)-4-(fenoximetil)pirrolidin-2-ona

- 35 Se calentó una mezcla de 4-cloro-6,7-dimethoxiquinolina (0,185 g, 0,83 mmol), 1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(fenoximetil)pirrolidin-2-ona (etapa 4, 250 mg, 0,83 mmol) y DMAP (101 mg, 0,83 mmol) en 8 ml de tolueno (en un tubo de microondas) en un microondas (Personal Chemistry, Emrys Optimizer) a 180°C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y se diluyó con 50 ml de EtOAc. Se lavó la disolución con 20 ml de NaHCO₃ sat. seguido por 20 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc a del 50% al 100%/hexano) proporcionando el producto como un sólido blanco. EM (ESI de ion pos.) m/z: 489,3 (M+H). Masa exacta calc. para C₂₈H₂₅FN₂O₅: 488,51.

Ejemplo 46

N-(1-(4-(6,7-Dimetoxiquinolin-4-oxo)-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)benzamida

Etapa 1: Preparación de 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo

Se calentó una disolución de ácido 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (1,5 g, 5,92 mmol), BnOH (1,92 g, 17,76 mmol), Et₃N (1,24 ml, 8,88 mmol) y DPPA (1,84 g, 7,12 mmol) en 100 ml de tolueno hasta 120°C durante 6 h. Se enfrió la reacción hasta TA y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (EtOAc a del 10% al 70%/hexano) dando el compuesto del título como un cristal incoloro. EM (ESI de ion pos.) m/z: 359,4 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₉H₁₉FN₂O₄: 358,36.

Etapa 2: Preparación de 4-amino-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

En un matraz de fondo redondo que contenía una mezcla de 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (etapa 1, 1,5 g, 4,2 mmol) y 200 mg de Pd/C en 100 ml de EtOAc, se aplicó un globo de H₂. Se agitó la reacción a TA durante 8 h, y se filtró con la ayuda de Celite®. Se concentró el filtrado a vacío dando el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI de ion pos.) m/z: 225,3 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₁H₁₃FN₂O₂: 224,23.

Etapa 3: Preparación de N-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)benzamida

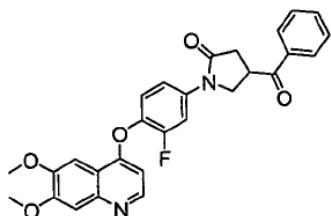
A una mezcla de 4-amino-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-pirrolidin-2-ona (etapa 2, 0,8 g, 3,57 mmol) y K₂CO₃ (0,99 g, 7,14 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ se le añadió cloruro de benzoilo (0,75 g, 5,35 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 16 h. Se retiró el sólido en la reacción por filtración y se diluyó el filtrado con 20 ml de CH₂Cl₂. Se lavó la disolución resultante con 20 ml de NaHCO₃ sat. seguido por 20 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc a del 30% al 100%/hexano) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI de ion pos.) m/z: 329,4 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₈H₁₇FN₂O₃: 328,34.

Etapa 4: Preparación de N-(1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)benzamida

Se agitó una mezcla de N-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)benzamida (etapa 3, 0,9 g, 2,74 mmol) en 14 ml de 1 M BBr₃/CH₂Cl₂ a TA durante 16 h. Se concentró la disolución a vacío y se diluyó el residuo con 50 ml de MeOH y se concentró a vacío de nuevo. Se lavó el sólido de color amarillo resultante con EtOAc al 50%/hexano dando un sólido amarillo. EM (ESI de ion pos.) m/z: 315,3 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₇H₁₅FN₂O₃: 314,31.

Etapa 5: Preparación de N-(1-(4-(6,7-dimethoxyquinolin-4-oxo)-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)benzamida

Se calentó una mezcla de 4-cloro-6,7-dimetoxquinolina (0,14 g, 0,6 mmol), N-(1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)benzamida (etapa 4, 0,20 g, 0,6 mmol) y DMAP (78 mg, 0,6 mmol) en 2 ml de dioxano (en un tubo de microondas) en un microondas (Personal Chemistry, Emrys Optimizer) a 160°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y se diluyó con 50 ml de EtOAc. Se lavó la disolución con 20 ml de NaHCO₃ sat. seguido por 20 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc a del 50% al 100% en hexanos luego hasta MeOH al 5%/EtOAc) proporcionando un sólido blanco. EM (ESI de ion pos.) m/z: 502,3 (M+H). Masa exacta calc. para C₂₈H₂₄FN₃O₅: 501,51.

Ejemplo 47

4-Benzoyl-1-(4-(6,7-dimethoxyquinolin-4-oxo)-3-fluorophenyl)pirrolidin-2-one

Etapa 1: Preparación de 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-metoxi-N-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxamida

A una disolución de ácido 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (5 g, 19,7 mmol), clorhidrato de N-metoximetanamina (2,18 g, 22,4 mmol), HOBt (4,0 g, 29,7 mmol) y Et₃N (4,2 ml, 29,7 mmol) en 60 ml de DMF se le añadió EDC (5,7 g, 29,7 mmol) a 0°C. Se calentó la reacción hasta TA en 1 h y se agitó a TA durante 16 h. Se diluyó la mezcla con 100 ml de EtOAc, y se lavó la disolución resultante con 50 ml de NaHCO₃ sat. seguido por 50 ml de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se recristalizó el residuo bruto en EtOAc al 80%/hexano produciendo un sólido blanco. EM (ESI de ion pos.) m/z: 297,3 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₄H₁₇FN₂O₄: 296,29.

Etapa 2: Preparación de 4-benzoyl-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-one

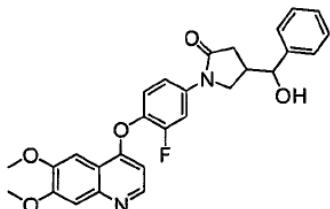
A una disolución de 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-metoxi-N-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxamida (etapa 1, 2 g, 6,75 mmol) en 30 ml de THF se le añadió cloruro de fenilmagnesio 2 M en THF (6,75 ml) por medio de una jeringa a TA. Se calentó la disolución hasta 50°C durante 2 h. Se vertió la disolución a 50 ml de disol. ac. sat. de NH₄Cl. Se extrajo la mezcla resultante con 100 ml de EtOAc. Se lavó la fase orgánica con 50 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc a del 10% al 80%/hexano) dando un sólido blanco. EM (ESI de ion pos.) m/z: 314,2 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₈H₁₆FNO₃: 313,32.

Etapa 3: Preparación de 4-benzoyl-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)pirrolidin-2-one

Se agitó una mezcla de 4-benzoyl-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-one (etapa 2, 1,0 g, 3,2 mmol) en 20 ml de BBr₃ 1 M/CH₂Cl₂ a TA durante 16 h. Se concentró la disolución a vacío y se diluyó el residuo con 50 ml de MeOH y se concentró a vacío de nuevo. Se lavó el sólido resultante blanco con EtOAc al 50%/hexano dando el compuesto del título. EM (ESI de ion pos.) m/z: 300,4 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₇H₁₄FNO₃: 299,3.

Etapa 4: Preparación de 4-benzoyl-1-(4-(6,7-dimethoxyquinolin-4-oxo)-3-fluorophenyl)pirrolidin-2-one

Se calentó una mezcla de 4-cloro-6,7-dimethoxyquinolina (0,38 g, 1,67 mmol), 4-benzoyl-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)pirrolidin-2-one (etapa 3, 0,40 g, 1,67 mmol) y DMAP (0,204 g, 1,67 mmol) en 4 ml de dioxano (en un tubo de microondas) en un microondas (Personal Chemistry, Emrys Optimizer) a 160°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y se diluyó con 50 ml de EtOAc. Se lavó la disolución con 20 ml de NaHCO₃ sat. seguido por 20 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc a del 50% al 100% en hexanos luego hasta MeOH al 5%/EtOAc) proporcionando un sólido blanco. EM (ESI de ion pos.) m/z: 487,4 (M+H). Masa exacta calc. para C₂₈H₂₃FN₂O₅: 486,49.

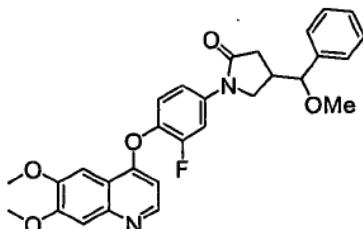
Ejemplo 48

1-(4-(6,7-Dimethoxyquinolin-4-oxo)-3-fluorophenyl)-4-(hidroxil(fenil)metil)pirrolidin-2-one

A una disolución de 4-benzoyl-1-(4-(6,7-dimethoxyquinolin-4-oxo)-3-fluorophenyl)pirrolidin-2-one (ejemplo 47, 0,2 g, 0,41 mmol) en 15 ml de MeOH se le añadió lentamente NaBH₄ sólido (50 mg, 1,32 mmol). Se agitó la reacción a TA

durante 1 h. Se extinguió la reacción con 10 ml de disolución sat. de NH₄Cl. Se diluyó la disolución con 100 ml de EtOAc y se lavó con 30 ml de NH₄Cl sat. seguido por 30 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el sólido bruto mediante cromatografía (EtOAc hasta MeOH al 5%/EtOAc) dando una película incolora. EM (ESI de ion pos.) m/z: 489,3 (M+H). Masa exacta calc. para C₂₈H₂₅FN₂O₅: 488,51.

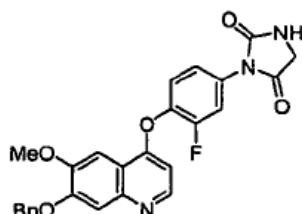
5 Ejemplo 49



1-(4-(6,7-Dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-(metoxi(fenil)metil)pirrolidin-2-ona

A una disolución de 1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-(hidroxil(fenil)metil)pirrolidin-2-ona (ejemplo 48, 0,1 g, 0,2 mmol) en THF/DMF (1 ml:1 ml) se le añadió NaH (0,1 g, 2,5 mmol) sólido. Se agitó la reacción a TA durante 1 h. Se añadió Mel (0,1 ml, 1,6 mmol) por medio de una jeringa y se agitó la reacción durante 1 h. Se extinguió la reacción con 10 ml de disolución sat. de NH₄Cl y 10 ml de agua. Se diluyó la disolución con 50 ml de EtOAc. Se separó la fase orgánica y se lavó con 30 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el aceite bruto mediante cromatografía (EtOAc al 10%/hexanos hasta EtOAc) dando una película incolora. EM (ESI de ion pos.) m/z: 503,5 (M+H). Masa exacta calc. para C₂₉H₂₇FN₂O₅: 502,53.

15 Ejemplo 50



3-(4-(7-(Benciloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)imidazolidin-2,4-diona

Etapa 1: Preparación de 7-(benciloxi)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-metoxiquinolina

A una suspensión con agitación de 7-(benciloxi)-6-metoxiquinolin-4-ol (4,0 g, 14,2 mmol) y Cs₂CO₃ (11,5 g, 35,5 mmol) en DMF (40 ml) a 40°C bajo N₂ se le añadió 3,4-difluoronitrobenceno (1,6 ml, 14,2 mmol). Se agitó la suspensión a 40°C durante 45 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre CH₂Cl₂ (150 ml) y NaOH 1 N (50 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (50 ml) y salmuera (25 ml) y se purificó sobre gel de sílice produciendo el compuesto del título. Masa calc. para C₂₃H₁₇FN₂O₅, 420, EM (M+1) 421.

Etapa 2: Preparación de 4-(7-(benciloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorobencenamina

A una disolución con agitación de 7-(benciloxi)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-metoxiquinolina (etapa 1, 4,5 g, 10,7 mmol) e hidrazina (2 ml, 61 mmol) en THF (200 ml) se le añadió níquel Raney 2400 (suspensión espesa de 1 ml en agua). Se agitó la suspensión durante 30 min. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite®, entonces se eliminaron los disolventes a presión reducida produciendo el compuesto del título. Masa calc. para C₂₃H₁₉FN₂O₃, 390, EM (M+1) 391.

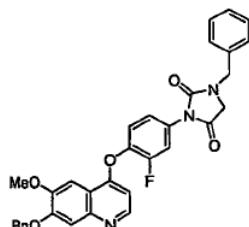
30 Etapa 3: Preparación de 3-(4-(7-(benciloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)imidazolidin-2,4-diona

A una disolución con agitación de 4-(7-(benciloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorobencenamina (etapa 2, 1,0 g, 2,6 mmol) en THF (15 ml) se le añadió isocianatoacetato de etilo (1 ml, 6 mmol). Tras 3 h a TA, se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante sobre gel de sílice, produciendo un sólido blanco. (M+1) = 520.

35 Al sólido blanco (700 mg, 1,3 mmol) en dioxano (100 ml) se le añadió DBU (0,3 ml, 2,0 mmol). Se agitó la reacción a

TA durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida produciendo el compuesto del título. Masa calc. para $C_{26}H_{20}FN_3O_5$, 473, EM (M+1) 474.

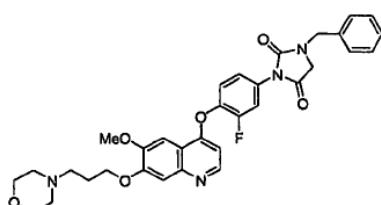
Ejemplo 51



5 1-Bencil-3-(4-(7-(benciloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)imidazolidin-2,4-diona

A una suspensión con agitación de 3-(4-(7-(benciloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)imidazolidin-2,4-diona (ejemplo 50, 200 mg, 0,42 mmol) y bromuro de bencilo (0,06 ml, 0,51 mmol) en THF (2 ml) y DMF (1 ml) se le añadió LiHMDS 1 M en THF (0,51 mmol). Tras 3 h a TA, se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó el residuo sobre un gel de sílice produciendo el compuesto del título. Masa calc. para $C_{33}H_{26}FN_3O_5$, 563, EM (M+1) 564.

Ejemplo 52

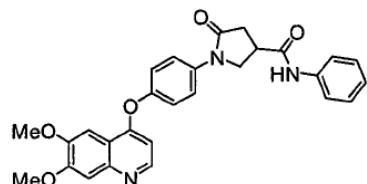


1-Bencil-3-(3-fluoro-4-(6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)quinolin-4-iloxi)fenil)imidazolidin-2,4-diona

15 A una disolución con agitación de 1-bencil-3-(4-(7-(benciloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)imidazolidin-2,4-diona (ejemplo 51, 0,25 mg, 0,22 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (1 ml) sobre una atmósfera de argón se le añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (20 mg). Se agitó la suspensión durante 3 h a TA, luego se filtró a través de un lecho de Celite®. Se concentró el filtrado, y al residuo (75 mg, 0,16 mmol) y Cs_2CO_3 (67 mg, 0,21 mmol) en THF (0,5 ml) y DMF (0,5 ml) se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0,02 ml, 0,21 mmol). Tras 2 h a TA, se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se purificó el residuo resultante sobre gel de sílice proporcionando una película incolora.

20 A la película (60 mg, 0,11 mmol) y NaI (25 mg, 0,16 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió morfolina (0,05 ml, 0,55 mmol). Se agitó la suspensión a 60°C durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante sobre gel de sílice produciendo el compuesto del título. Masa calc. para $C_{33}H_{33}FN_4O_6$, 600, EM (M+1) 601.

25 Ejemplo 53



1-(4-(6,7-Dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-oxo-N-fenilpirrolidin-3-carboxamida

Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico

Se calentó una mezcla de 4-amino-fenol (3 g, 0,027 mol) y éster dimetílico del ácido 2-metilen-succínico (4,35 g, 0,027 mol) hasta 110°C durante 16 h. Se disolvió el vidrio de color marrón oscuro en EtOAc y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20%/hexano hasta EtOAc) dando un aceite naranja. EM (ESI de ion pos.) m/z: 236,2 (M+H). Masa exacta calc. para C₁₂H₁₃NO₄: 235,24.

5 Etapa 2: Preparación de 1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo

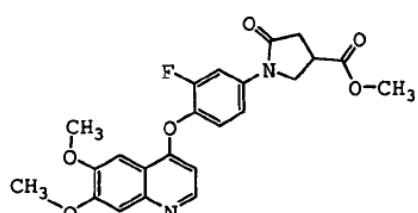
Se calentó una mezcla de 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinolina (1,0 g, 4,45 mmol), éster metílico del ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (1,6 g, 6,7 mmol) y DMAP (0,55 g, 4,45 mmol) en 30 ml de tolueno (en 5 tubos de microondas) en un microondas (Personal Chemistry, Emrys Optimizer) a 180°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se diluyó con 60 ml de EtOAc. Se lavó la disolución con 20 ml de NaHCO₃ sat. seguido por 20 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 100% hasta MeOH al 15% en EtOAc) proporcionando un vidrio incoloro. EM (ESI de ion pos.) m/z: 423,2 (M+H). Masa exacta calc. para C₂₃H₂₂N₂O₆: 422,43.

Etapa 3: Preparación de ácido 1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

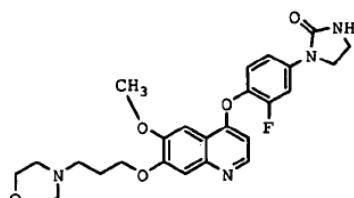
15 A una disolución de 1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (etapa 2, 0,5 g, 1,18 mmol) en disolución de MeOH/THF (2 ml: 2 ml) se le añadieron 1,77 ml de NaOH 1 N. Se agitó la reacción a TA durante 8 h. Se concentró la disolución a vacío hasta sequedad y se acidificó con HCl 1 N. Se recogió el precipitado blanco por filtración y se lavó con EtOAc al 50%/hexanos dando el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI de ion pos.) m/z: 409,3 (M+H). Masa exacta calc. para C₂₂H₂₀N₂O₆: 408,4.

20 Etapa 4: Preparación de 1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-oxo-N-fenilpirrolidin-3-carboxamida

A una disolución de ácido 1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (etapa 3, 120 mg, 0,29 mmol), anilina (55 mg, 0,59 mmol), HOBr (58 mg, 0,43 mmol) en 6 ml de DMF se le añadió EDCI (82 mg, 0,43 mmol) a TA. Se agitó la reacción a TA durante 16 h. Se diluyó la mezcla con 50 ml de EtOAc, y se lavó la disolución resultante con 20 ml de NaHCO₃ sat. seguido por 20 ml de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc a del 30% al 100%/hexano luego hasta MeOH al 5%/EtOAc) produciendo el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI de ion pos.) m/z: 484,5 (M+H). Masa exacta calc. para C₂₈H₂₅N₃O₅: 483,52.

Ejemplo 54

30 (3R)-1-(4-((6,7-bis(Metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-5-oxo-3-pyrrolidinacarboxilato de metilo

Ejemplo 55

(Ejemplo de referencia)

1-(3-Fluoro-4-((6-(metoxi)-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-imidazolidinona

35 Se prepararon los siguientes ejemplos en la tabla 5 de manera similar a los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores.

Tabla 5

Ej.	Estructura	Fórmula mol.	Peso mol.	EM (MH ⁺)
56	<p>1-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-4-(etoxi)(fenil)metil)-2-pirrolidinona</p>	C ₃₀ H ₂₉ FN ₂ O ₅	516,57	517,4
57	<p>1-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-5-oxo-N,N-dipropil-3-pirrolidincarboxamida</p>	C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₅	509,57	510,6
58	<p>1-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(ciclopropilmethyl)-5-oxo-3-pirrolidincarboxamida</p>	C ₂₆ H ₂₆ FN ₃ O ₅	479,51	480,4
59	<p>1-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-ciclopentil-5-oxo-3-pirrolidincarboxamida</p>	C ₂₇ H ₂₈ FN ₃ O ₅		494,1
60	<p>1-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-4-(fenil(propoxi)methyl)-2-pirrolidinona</p>	C ₃₁ H ₃₁ FN ₂ O ₅	530,59	531,2
61	<p>1-(3-fluoro-4-((6-(metoxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-pirrolidinona</p>	C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₅	495,54	496,4

62	<p>1-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-oxo-N-(fenilmetil)-3-pirrolidincarboxamida</p>	C ₂₉ H ₂₇ FN ₃ O ₅	497,54	498,3
63	<p>3-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-(fenilmetil)-2,4-imidazolidindiona</p>	C ₂₇ H ₂₂ FN ₃ O ₅	487	488
64	<p>1-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-4-(metoxi-fenilmetil)-pirrolidin-2-ona</p>	C ₃₅ H ₃₈ FN ₃ O ₆	615,27	616
65	<p>1-[4-(7-benciloxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-(metoxi-fenil-metil)-pirrolidin-2-ona</p>	C ₃₅ H ₃₁ FN ₂ O ₅	578,22	579
66	<p>3-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-5-metil-imidazolidin-2,4-diona</p>	C ₂₇ H ₂₉ FN ₄ O ₆	524,21	525
67	<p>5-bencil-3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-imidazolidin-2,4-diona</p>	C ₃₃ H ₃₃ FN ₄ O ₆	600,24	601
68	<p>1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-(fenilpropoxi-metil)-pirrolidin-2-ona</p>	C ₃₁ H ₃₁ FN ₂ O ₅	530,22	531

69	<p>1-[4-(6,7-dimethoxy-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-(fenilpropoxi-metil)-pirrolidin-2-ona</p>	C ₃₁ H ₃₁ FN ₂ O ₅	530,22	531
70	<p>4-benzoil-1-[4-(7-benciloxi-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil]-pirrolidin-2-ona</p>	C ₃₄ H ₂₇ FN ₂ O ₅	562,19	563
71	<p>3-[4-(7-benciloxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-1-fenil-imidazolidin-2,4-diona</p>	C ₃₂ H ₂₄ FN ₃ O ₅	549,17	550
72	<p>3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-1-isobutil-imidazolidin-2,4-diona</p>	C ₃₀ H ₃₅ FN ₄ O ₆	566,25	567
73	<p>(Ejemplo de referencia)</p> <p>5-bencil-3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-1-metil-imidazolidin-2,4-diona</p>	C ₃₄ H ₃₅ FN ₄ O ₆	614,25	615
74	<p>(Ejemplo de referencia)</p> <p>5-bencil-3-[4-(7-benciloxi-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil]-imidazolidin-2,4-diona</p>	C ₃₃ H ₂₆ FN ₃ O ₅	563,19	564

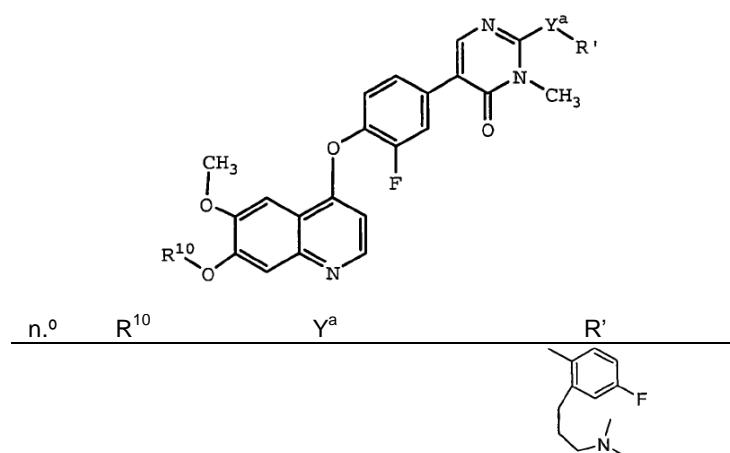
75	<p>3-(3-fluoro-4-[6-methoxy-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-1-fenetil-imidazolidin-2,4-diona</p>	C ₃₄ H ₃₅ FN ₄ O ₆	614,25	615
76	<p>(Ejemplo de referencia) 3-[3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-1-fenetil-imidazolidin-2,4-diona</p>	C ₂₇ H ₂₂ FN ₃ O ₅	487,15	488
77	<p>3-[4-(7-bencilioxi-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-1-isobutil-imidazolidin-2,4-diona</p>	C ₃₀ H ₂₈ FN ₃ O ₅	529,20	530
78	<p>1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-(fenil-propoxi-metil)-pirrolidin-2-oná</p>	C ₃₁ H ₃₁ FN ₂ O ₅	530,22	531
79	<p>1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-(fenil-propoxi-metil)-pirrolidin-2-oná</p>	C ₃₁ H ₃₁ FN ₂ O ₅	530,22	531

80	<p>4-bencil-1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-pirrolidin-2-ona</p>	C ₃₄ H ₃₆ FN ₃ O ₅	585,26	586
81	<p>4-bencil-1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-pirrolidin-2-ona</p>	C ₂₈ H ₂₅ FN ₂ O ₄	472,18	473
82	<p>(Ejemplo de referencia)</p> <p>1-[4-(7-benciloxy-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-pirrolidin-2,5-diona</p>	C ₂₇ H ₂₁ FN ₂ O ₅	472,14	473
83	<p>3-bencil-1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-imidazolidin-2,4-diona</p>	C ₃₃ H ₃₃ FN ₄ O ₆	600,24	601
84	<p>3-[4-(7-benciloxy-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-1-metil-imidazolidin-2,4-diona</p>	C ₂₇ H ₂₂ FN ₃ O ₅	487,15	488
85	<p>1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-fenoximetil-pirrolidin-2-ona</p>	C ₂₈ H ₂₅ FN ₂ O ₅	488,17	489

86	<p>1-[4-(6,7-dimethoxy-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-fenoximetil-pirrolidin-2-ona</p>	C ₂₈ H ₂₅ FN ₂ O ₅	488,17	489
88	<p>(Ejemplo de referencia)</p> <p>1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-1,3-dihidro-imidazol-2-ona</p>	C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O ₅	494,20	495
89	<p>(Ejemplo de referencia)</p> <p>1-bencil-3-[4-(6,7-dimethoxy-quinolin-4-iloxi)-fenil]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona</p>	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₄	453,17	454
90	<p>(Ejemplo de referencia)</p> <p>1-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-(fenilmethyl)-2-imidazolidinona</p>	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₄	455,18	456

Otros compuestos incluidos en esta invención se indican en las tablas 6-8 a continuación.

Tabla 6



91.	metoxilo	NH	
92.	metoxilo		fenilo
93.	metoxilo		fenilo
94.	metoxilo		fenilo
95.	metoxilo	NH	
96.	metoxilo	NH	
97.	metoxilo	NH	

Tabla 7

n. ^o	R ¹⁰	Y ^a	R'
98.	metoxilo	NH	fenilo
99.	metoxilo	CH(CH ₂ OH)	fenilo

Tabla 8

n. ^o	R ¹⁰	W				(Compuesto de referencia)
			A	Y	R	
100	metoxil	O		CH ₂	fenilo	
101	metoxil	O		NH	fenilo	
102	metoxil	O		CH ₂	fenilo	

Tabla 9

Ej.	Estructura	Fórmula mol.	Peso mol.	EM (MH ⁺)
103	<p>5-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(((3-hidroxipropil)amino)(fenil)metil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₂ H ₃₁ FN ₄ O ₅	570	571
104	<p>5-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(((3-(dimetilamino)propil)amino)(fenil)metil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₄ H ₃₆ FN ₅ O ₄	597	598
105	<p>5-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(((2-(dimetilamino)etil)amino)(fenil)metil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₃ H ₃₄ FN ₅ O ₄	583	584
106	<p>5-(3-fluoro-4-((6-metil-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₈ H ₂₂ FN ₃ O ₂	451	452

107	<p>(Ejemplo de referencia) 5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-2-((4-fluorofenil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₇ H ₂₂ FN ₅ O ₄	499	500
108	<p>(Ejemplo de referencia)</p> <p>2-((4-fluorofenil)amino)-3-metil-5-((6-(metiloxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₃ H ₃₃ FN ₆ O ₅	612	613
109	<p>(1S,2R)-2-((5-((4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-2-pirimidinil)amino)-N-(3-(1-pirrolidinil)propil)ciclohexanocarboxamida</p>	C ₃₆ H ₄₃ FN ₆ O ₅	658	659
110	<p>(1S,2R)-2-((5-((4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-2-pirimidinil)amino)-N-(3-hidroxipropil)-ciclohexanocarboxamida</p>	C ₃₂ H ₃₆ FN ₅ O ₆	605	606

111	<p>(1S,2R)-2-((5-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-2-pirimidinil)amino)-N-(2-(1-pirrolidinil)etil)-ciclohexanocarboxamida</p>	C ₃₅ H ₄₁ FN ₆ O ₅	644	645
112	<p>(1S,2R)-2-((5-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-2-pirimidinil)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-ciclohexanocarboxamida</p>	C ₃₃ H ₃₉ FN ₆ O ₅	618	619
113	<p>(1S,2R)-2-((5-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-2-pirimidinil)amino)-N-(3-(dimetilamino)propil)-ciclohexanocarboxamida</p>	C ₃₄ H ₄₁ FN ₆ O ₅	632	633
114	<p>5-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-((2-bromo-4-metilfenil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₉ H ₂₄ BrFN ₄ O ₄	591	592

115	<p>5-((4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(3-(dimetilamino)propil)oxi)fenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₃ H ₃₃ FN ₄ O ₅	584	585
116	<p>1-((3,4-dimetilfenil)metil)-3-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-(3-(4-morpholinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2,4-imidazolidindiona</p>	C ₃₅ H ₃₇ FN ₄ O ₆	628	629
117	<p>3-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(4-morpholinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-((4-(metiloxi)fenil)metil)-2,4-imidazolidindiona</p>	C ₃₄ H ₃₅ FN ₄ O ₇	630	631
118	<p>1-((3-bromofenil)metil)-3-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-(3-(4-morpholinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2,4-imidazolidindiona</p>	C ₃₃ H ₃₂ BrFN ₄ O ₆	679	680
119	<p>1-((2-clorofenil)metil)-3-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-(3-(4-morpholinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2,4-imidazolidindiona</p>	C ₃₃ H ₃₂ ClFN ₄ O ₆	634	635

120	<p>3-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-((3-(metiloxi)fenil)metil)-2,4-imidazolidindiona</p>	C ₃₄ H ₃₅ FN ₄ O ₇	630	631
121	<p>3-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-((3-metilfenil)metil)-2,4-imidazolidindiona</p>	C ₃₄ H ₃₅ FN ₄ O ₆	614	615
122	<p>1-((3,4-diclorofenil)metil)-3-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2,4-imidazolidindiona</p>	C ₃₃ H ₃₁ Cl ₂ FN ₄ O ₆	669	670
123	<p>3-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-((3-(trifluorometil)fenil)metil)-2,4-imidazolidindiona</p>	C ₃₄ H ₃₂ F ₄ N ₄ O ₆	668	669
124	<p>(Ejemplo de referencia)</p> <p>5-((5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-metil-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₄	481	482

125	<p>N-((S)-5-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-2-pirimidinil)(fenil)metil)-3-(metiltio)propanamida</p>	C ₃₃ H ₃₁ FN ₄ O ₅ S	614	615
126	<p>1-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-3-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2,4-imidazolidindiona</p>	C ₃₉ H ₃₇ FN ₄ O ₆	676	677
127	<p>3-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-(1-naftalenilmetyl)-2,4-imidazolidindiona</p>	C ₃₇ H ₃₅ FN ₄ O ₆	650	651
128	<p>(Ejemplo de referencia) (5R)-3-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-fenil-2,4-imidazolidindiona</p>	C ₃₂ H ₃₁ FN ₄ O ₆	586	587
129	<p>(Ejemplo de referencia) (5S)-3-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-fenil-2,4-imidazolidindiona</p>	C ₃₂ H ₃₁ FN ₄ O ₆	586	587

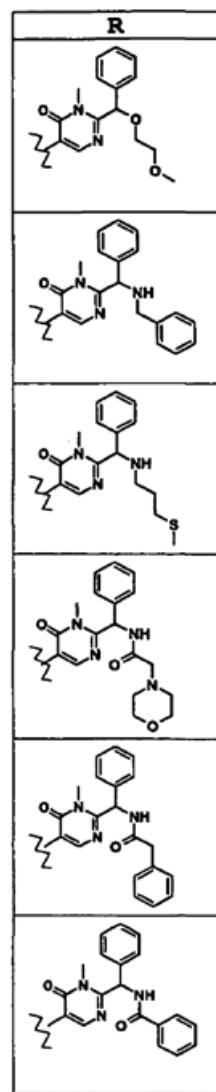
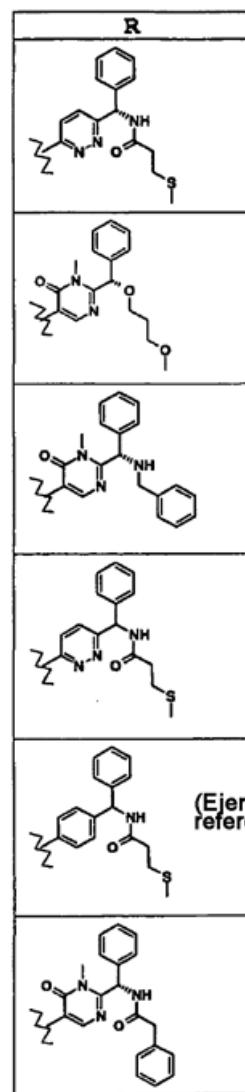
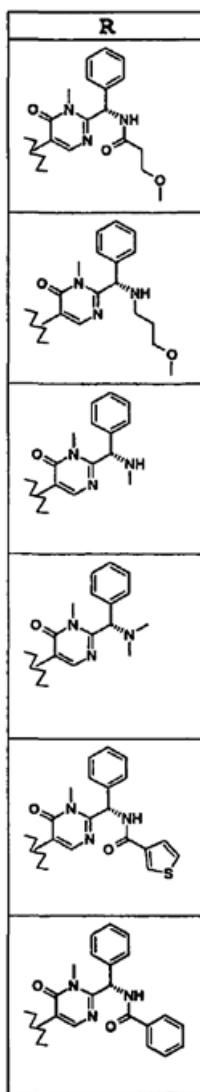
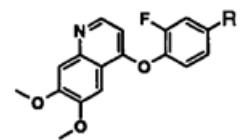
130	<p>(Ejemplo de referencia) (4R)-3-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona</p>	C ₂₇ H ₂₃ FN ₂ O ₅	473	474
131	<p>5-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(3-((2-(dimetilamino)ethyl)oxi)fenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₃₂ H ₃₁ FN ₄ O ₅	570	571
132	<p>1-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-4-(2-pirimidinilamino)-2-pirrolidinona</p>	C ₂₅ H ₂₂ FN ₅ O ₄	475	476
133	<p>2-((R)-amino(fenil)metil)-5-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₉ H ₂₅ FN ₄ O ₄	512	513
134	<p>2-((S)-amino(fenil)metil)-5-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₉ H ₂₅ FN ₄ O ₄	512	513

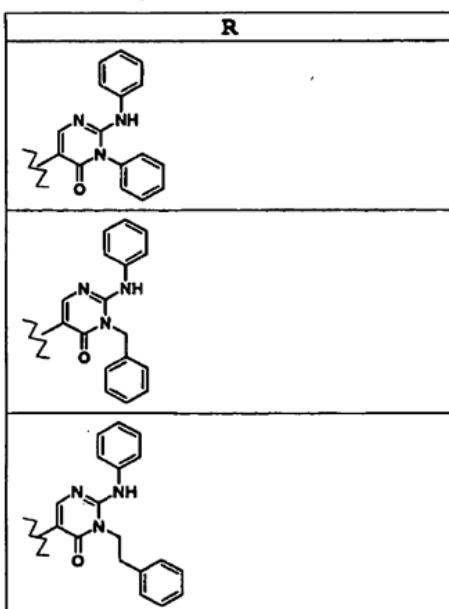
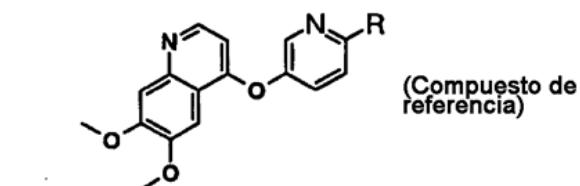
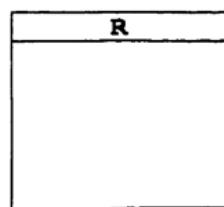
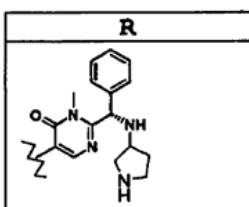
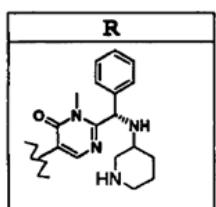
135	<p>1-((3-chlorophenyl)methyl)-3-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-((3-(4-morpholinyl)propyl)oxy)-4-quinolinyl)oxy)phenyl)-2,4-imidazolidindione</p>	C ₃₃ H ₃₂ ClFN ₄ O ₆	634	635
136	<p>1-((4-chlorophenyl)methyl)-3-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-((3-(4-morpholinyl)propyl)oxy)-4-quinolinyl)oxy)phenyl)-2,4-imidazolidindione</p>	C ₃₃ H ₃₂ ClFN ₄ O ₆	634	635
137	<p>5-(4-((6,7-bis(methoxy)-4-quinolinyl)oxy)-3-fluorophenyl)-2-(3-hydroxyphenyl)-3-methyl-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₈ H ₂₂ FN ₃ O ₅	499	500
138	<p>N-(5-(4-((6,7-bis(methoxy)-4-quinolinyl)oxy)-3-fluorophenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pirimidinil)(phenyl)methyl)-4-methyl-1-piperazincarboxamida</p>	C ₃₅ H ₃₅ FN ₆ O ₅	638	639
139	<p>(Ejemplo de referencia) 5-(4-((6,7-bis(methoxy)-4-quinolinyl)oxy)-2-pyridinyl)-3-methyl-2-(phenylmethyl)-4(3H)-pirimidinona</p>	C ₂₈ H ₂₄ N ₄ O ₄	480	481

140	<p>3-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-((4-fluorofenil)metyl)-2,4-imidazolidindiona</p>	C ₃₃ H ₃₂ F ₂ N ₄ O ₆	618	619
141	<p>N'((5-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-2-pirimidinil)(fenil)metyl)-N,N-dimetilurea</p>	C ₃₂ H ₃₀ FN ₅ O ₅	583	584
142	<p>(Ejemplo de referencia) 5-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-(fenilmetil-2(1H)-pirimidinona)</p>	C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₄	465	466
143	<p>N-((5-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-2-pirimidinil)(fenil)metyl)-3-(metiltio)propanamida</p>	C ₃₃ H ₃₁ FN ₄ O ₅ S	614	615
144	<p>N-((5-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-2-pirimidinil)(fenil)metyl)propanamida</p>	C ₃₂ H ₂₉ FN ₄ O ₅	568	569

145	<p>(Ejemplo de referencia) 1-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-(fenilmetil)-1H-pirazol-5-ol</p>	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₄	453	454
146	<p>(Ejemplo de referencia) 1-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-(fluorofenil)-3-(fenilmetil)-1H-pirazol-5-ol</p>	C ₂₇ H ₂₂ N ₃ O ₄	471	472
147	<p>N-1-((5-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-2-pirimidinil)(fenil)metil)-N-2-N-2-dimetilglicinamida</p>	C ₃₃ H ₃₂ N ₅ O ₅	597	598

Pueden sintetizarse los siguientes compuestos adicionales usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.





Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmulas I-V varían con el cambio estructural, en general, la actividad que presentan los compuestos de fórmulas I-V puede demostrarse *in vivo*. Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante varios ensayos farmacológicos *in vitro*. Los ensayos farmacológicos a modo de ejemplo a continuación se han llevado a cabo con los compuestos según la invención y sus sales. Los compuestos de la presente invención mostraron inhibición de cinasa c-Met a dosis menores que 2 µM.

PRUEBAS BIOLÓGICAS

Se demuestra la eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad relacionada con HGF tal como sigue.

Ensayo del receptor c-Met

Clonación, expresión y purificación del dominio cinasa c-Met

Se genera un producto de PCR que cubre los residuos 1058-1365 de c-Met (dominio cinasa c-Met) a partir de ADNc QuickClone™ de hígado humano (Invitrogen) usando el cebador directo 5'-ATTGACGGATCCATGCTAAATCCAGAGCTGGTCCAGGCA-3' (SEQ ID NO. 1) y el cebador inverso 5'-ACAAACAGAATTCAATACGGAGCGACACATTTACGTT-3' (SEQ ID NO. 2). Se clona el producto de PCR para dar un vector de expresión pFastBac1 modificado (que alberga el gen para glutatión S-transferasa de *S. japonicum* inmediatamente en el sentido de 5' del sitio de clonación múltiple) usando técnicas de biología molecular convencionales. Se traspone el gen de fusión de dominio cinasa GST-c-Met (GST-Met) en ADN de baculovirus de longitud completa usando el sistema BactoBac™ (Invitrogen). Se infectan células High5 con el baculovirus recombinante durante 72 h a 27°C. Se recogen las células infectadas mediante centrifugación y se almacena el sedimento a -80°C. Se resuspende el sedimento en tampón A (HEPES 50 mM, pH 8,0, NaCl 0,25 M, 2-

mercaptopetanol 10 mM, glicerol al 10% (p/v), cóctel inhibidor de proteasa al 0,5% (v/v) (Sigma P8340), se agita a 4°C hasta homogeneidad y se perturban las células mediante microfluidización (Microfluidics) a 10.000 psi. Se centrifuga el lisado resultante a 50.000 x g durante 90 min. a 4°C, y se adsorbe el sobrenadante sobre 10 ml de glutatión-Sepharose™ 4B (Amersham) mediante un método discontinuo. Se hace oscilar cuidadosamente la suspensión espesa durante la noche a 4°C. Se recoge la resina de glutatión mediante centrifugación y se lava tres veces con 40 ml de tampón A mediante un método discontinuo. Se lava la resina tres veces con tampón B (tampón A ajustado a NaCl 0,1 M, menos inhibidores de proteasa). Se eluye la proteína con tampón B que contiene glutatión reducido 25 mM. Se analizan las fracciones eluidas mediante SDS-PAGE y se concentran hasta <10 ml (proteína total ~10 mg/ml). Se separa la proteína concentrada mediante cromatografía de exclusión molecular Superdex™ 200 (Amersham) en tampón C (Tris 25 mM, pH 7,5, NaCl 0,1 M, 2-mercaptopetanol 10 mM, glicerol al 10%). Se analizan las fracciones mediante SDS-PAGE y se combinan las fracciones apropiadas y se concentran hasta ~1 mg/ml. Se toman alícuotas de la proteína y se almacenan a -80°C.

Purificación alternativa de GST-cMET humano de células de baculovirus

Se rompen células de baculovirus en 5x (volumen/peso) de tampón de lisis (HEPES 50 mM, pH 8,0, NaCl 0,25 M, mercaptopetanol 5 mM, glicerol al 10% más inhibidores de proteasa Complete (Roche (n.º 10019600), 1 comprimido por 50 ml de tampón). Se centrifuga la suspensión de células lisadas a 100.000 x g (29.300 rpm) en un rotor de ultracentrifuga de Ti45 de Beckman durante 1 h. Se incuba el sobrenadante con 10 ml de glutatión-Sepharose 4B de Amersham Biosciences (n.º 27-4574-01). Se lleva a cabo la incubación durante la noche en una sala fría (aproximadamente a 8°C). Se vierten la resina y el sobrenadante en una columna desechable de tamaño apropiado y se recoge el flujo a través del sobrenadante. Se lava la resina con 10 volúmenes de columna (100 ml) de tampón de lisis. Se eluye el GST-cMET con 45 ml de glutatión 10 mM (Sigma n.º G-4251) en tampón de lisis. Se recoge la elución como fracciones de 15 ml. Se corren alícuotas de las fracciones de elución en SDS-PAGE (gel de Tris-glicina al 12%, Invitrogen, n.º EC6005BOX). Se tiñe el gel con tinción de azul de Coomassie al 0,25%. Se concentran las fracciones con GST-cMET con un concentrador Vivaspin de 20 ml (n.º VS2002; punto de corte de PM de 10,00) hasta un volumen final menor que 2,0 ml. Se aplica la disolución concentrada de GST-cMET a una columna Superdex 75 16/60 (Amersham Biosciences n.º 17-1068-01) equilibrada con Tris 25 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, mercaptopetanol 10 mM, glicerol al 10%. Se eluye el GST-cMET con una corrida isocrática del tampón anterior, recogiéndose el eluyente en fracciones de 1,0 ml. Se corren fracciones con lecturas significativas de DO₂₈₀ en otro gel de Tris-glicina al 12%. Se reúnen los tubos máximos con GST-cMET y se lee la DO₂₈₀ con el tampón de columna enumerado anteriormente como tampón de blanco.

La fosforilación del GST-cMET purificado se realiza incubando la proteína durante 3 h a TA con lo siguiente:

Concentración final

a) ATP 100 mM (Sigma n.º A7699)	25 mM
b) MgCl ₂ 1,0 M (Sigma n.º M-0250)	100 mM
c) Ortovanadato de sodio 200 mM (Sigma n.º S-6508)	15 mM
d) Tris-HCl 1,0 M, pH 7,00 (interno)	50 mM
e) H ₂ O	
f) GST-cMET	0,2 -0,5 mg/ml

Tras incubar, se concentra la disolución en un concentrador Vivaspin de 20 ml hasta un volumen menor que 2,00 ml. Se aplica la disolución a la misma columna Superdex 75 16/60 usada anteriormente tras la reequilibración. Se eluye el GST-cMET tal como se describió anteriormente. Se corren las fracciones de elución correspondientes al pico que eluyó en primer lugar en el cromatograma en un gel de Tris-glicina al 12%, como anteriormente, para identificar las fracciones con GST-cMET. Se reúnen las fracciones y se lee la DO₂₈₀ con el tampón de columna usado como blanco.

Un tampón de reacción de cinasa se prepara tal como sigue:

			Por 1 l
HEPES 60 mM pH 7,4	disolución madre 1 M	16,7 X	60 ml
NaCl 50 mM	disolución madre 5 M	100 X	10 ml
MgCl ₂ 20 mM	disolución madre 1 M	50 X	20 ml
MnCl ₂ 5 mM	disolución madre 1 M	200 X	5 ml

Cuando se lleva a cabo el ensayo, se añade nuevo:

ES 2 450 566 T3

DTT 2 mM	disolución madre 1 M	500 X
BSA al 0,05 %	disolución madre al 5%	100 X
Na ₃ OV ₄ 0,1 mM	disolución madre 0,1 M	1000 X

El tampón de HTRF contiene:

- 5 Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), NaCl 100 mM, BSA al 0,1%, Tween 20 al 0,05%, EDTA 5 mM

Añadir SA-APC nuevo (conjugado de estreptavidina-aloficocianina PJ25S Phycolink, Prozyme Inc.) y Eu-PT66 (anticuerpo anti-fosforotirosina marcado con Eu-W1024 PT66, AD0069, lote 168465, Perkin-Elmer Inc.) hasta alcanzar la concentración final:

Eu-PT66 0,1 nM final

- 10 SA-APC 11 nM final

Métodos

1. Diluir la enzima GST-cMet (P) en tampón cinasa tal como sigue:

- 15 Preparar una disolución de trabajo de GST-cMet (P) 8 nM (de 7,32 μM a 8 nM, 915 X, de 10 μl a 9,15 ml). En una placa transparente de 96 pocillos [Costar n.º 3365] añadir 100 μl en once columnas, en una columna añadir 100 μl de tampón de reacción de cinasa solo.

2. Preparación de placas de ensayo:

- 20 Usar Biomek FX para transferir 10 μl de enzima GST-cMet (P) 8 nM, 48,4 μl de tampón de reacción de cinasa, 1,6 μl de compuesto (en DMSO) (concentración inicial a 10 mM, 1 mM y 0,1 mM, dilución secuencial 1:3 para alcanzar 10 puntos de prueba) en una placa transparente de 96 pocillos costar [Costar n.º 3365], mezclar varias veces. Entonces incubar la placa a TA durante 30 min.

3. Preparar disolución de trabajo de ATP y gastrina en tampón de reacción de cinasa tal como sigue:

Preparar una disolución de trabajo de ATP 16 μM y gastrina 4 μM

Por 10 ml

- | | | |
|-----------------------------------|------------------------------|--------|
| Disolución madre de gastrina 4 μM | (de 500 μM a 4 μM, 125 X) | 80 μl |
| 25 Disolución madre de ATP 16 μM | (de 1000 μM a 16 μM, 62,5 X) | 160 μl |

Usar Biomek FX para añadir 20 μl de disolución de trabajo de ATP y gastrina a la placa de ensayo para iniciar la reacción, incubar la placa a TA durante 1 h.

4. Transferir 5 μl del producto de reacción al final de 1 h a 80 μl de tampón de HTRF a una placa negra [Costar n.º 3356], y leer en Discover después de 30 min. de incubación.

- 30 Resumen de las condiciones de ensayo:

K _M de ATP*	-	6 μM
[ATP]	-	4 μM
K _M de gastrina/p(EY)	-	3,8 μM
[gastrina]	-	1 μM
35 [enzima]	-	1 nM

Se determinaron la K_M de ATP y la K_M de gastrina para diversas enzimas mediante marcaje con ³³P/HTRF y métodos de HTRF.

- 40 Los ejemplos 1-3, 6, 8-31, 33-37, 37b, 37d, 37f, 37h-37j, 37o-37p, 37s-37v, 37x-37z, 37ab-37ah, 39-43, 43a-43i, 43k-43n, 45-47, 49, 51-52, 55-56, 60, 63-64, 66-69, 71-73, 75, 78-81, 83 y 86 mostraron actividad con valores de Cl₅₀ menores que 0,5 μM.

Ensayo de autofosforilación basado en células con c-Met

Se obtuvieron células PC3 humanas y CT26 de ratón de la ATCC. Se cultivaron las células en un medio de crecimiento que contenía RPMI 1640, penicilina/estreptomicina/glutamina (1X) y FBS al 5%. Se sembraron en placa 2×10^4 células en el medio por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron a 37°C durante la noche. Se privaron de suero las células remplazando los medios de crecimiento por medio básico (DMEM de bajo contenido en glucosa + BSA al 0,1%, 120 µl por pocillo) a 37°C durante 16 h. Se diluyeron en serie los compuestos (o bien 1 mM o bien 0,2 mM) en DMSO al 100% (1:3) 3333 veces en una placa de 96 pocillos, diluyendo 1:3 con DMSO de la columna 1 a la 11 (las columnas 6 y 12 no reciben ningún compuesto). Se diluyeron las muestras de compuesto (2,4 µl por pocillo) con medio básico (240 µl) en una placa de 96 pocillos. Se lavaron las células una vez con medio básico (GIBCO, DMEM 11885-076) entonces se añadió disolución de compuesto (100 µl). Se incubaron las células a 37°C durante 1 h. Se diluyó una disolución (2 mg/ml) de CHO-HGF (7,5 µl) con 30 ml de medio básico proporcionando una concentración final de 500 ng/ml. Se transfirieron estos medios que contenían HGF (120 µl) a una placa de 96 pocillos. Se añadieron compuestos (1,2 µl) a los medios que contenían HGF y se mezclaron bien. Se añadió la mezcla de medios/HGF/compuesto (100 µl) a las células (concentración de HGF final - 250 ng/ml), entonces se incubó a 37°C durante 10 min. Se preparó un tampón de lisado celular (20 ml) que contenía Tritón X-100 al 1%, Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 100 mM, 200 µl de inhibidor de proteasa (Sigma, n.º P-8340), 2 comprimidos de inhibidor de proteasa de Roche (Complete, n.º 1-697-498), 200 µl de inhibidor de fosfatasa II (Sigma, n.º P-5726), y una disolución de vanadato de sodio (que contenía 900 µl de PBS, 100 µl de NaVO₃ 300 mM, 6 µl de H₂O₂ (disolución madre al 30%) y se agitó a TA durante 15 min.) (90 µl). Se lavaron las células una vez con PBS 1X enfriado con hielo (GIBCO, n.º 14190-136), entonces se añadió tampón de lisis (60 µl) y se incubaron las células sobre hielo durante 20 min.

Se realizó el ensayo de IGEN tal como sigue: se incubaron previamente perlas de estreptavidina Dynabeads M-280 con anticuerpo anti-HGFR humano biotinilado (240 µl de anticuerpo anti-HGFR humano (R&D Systems, BAF527 o BAF328) a 100 µg/ml + 360 µl de perlas (IGEN n.º 10029 + 5,4 µl de tampón - PBS/BSA al 1%/Tween 20 al 0,1%) rotando durante 30 min. a TA. Se transfirieron perlas de anticuerpos (25 µl) a una placa de 96 pocillos. Se transfirió la disolución de lisado celular (25 µl) añadida y se agitó la placa a TA durante 1 h. Se añadió anti-fosfotirosina 4G10 (Upstate 05-321) (19,7 µl de anticuerpo + 6 ml de PBS1X) (12,5 µl) a cada pocillo, entonces se incubó durante 1 h a TA. Se añadió etiqueta ORI anti-IgG de ratón (ORIGEN n.º 110087) (24 µl de anticuerpo + 6 ml de tampón) (12,5 µl) a cada pocillo, entonces se incubó a TA durante 30 min. Se añadió PBS 1X (175 µl) a cada pocillo y se leyó la electroquimioluminiscencia mediante un IGEN M8. Se analizaron los datos sin procesar usando una ecuación de ajuste de 4 parámetros en XLFit. Entonces se determinan los valores de Cl₅₀ usando el software Grafit. Los ejemplos 1, 6, 8-10, 13, 15, 17, 20-22, 28, 30, 35-37, 37s, 37u, 37y, 37ab, 37ac-37ae, 37ah, 43c, 43f, 64, 67, 73, 75, 78 y 80 mostraron actividad en células PC3 con valores de Cl₅₀ menores que 1,0 µM. Los ejemplos 1, 6, 9-10, 13, 15, 17, 20-22, 28, 30, 35-37, 37s, 37u, 37y, 37ac-37ae, 37ah, 43c, 43f, 64, 67, 73, 75 y 80 mostraron actividad en células CT26 con valores de Cl₅₀ menores que 1,0 µM.

Ensayo de proliferación de HUVEC

Se adquirieron células endoteliales de vena umbilical humanas de Clonetics, Inc., como células crioconservadas recogidas de una combinación de donantes. Se descongelan estas células, en el pase 1, y se expanden en medio EBM-2 completo, hasta el pase 2 ó 3. Se tripsinizan las células, se lavan en DMEM + FBS al 10% + antibióticos, y se centrifugan a 1000 rpm durante 10 min. Antes de la centrifugación de las células, se recoge una pequeña cantidad para un recuento celular. Tras la centrifugación, se desecha el medio, y se resuspenden las células en el volumen apropiado de DMEM + FBS al 10% + antibióticos para lograr una concentración de 3×10^5 células/ml. Se realiza otro recuento celular para confirmar la concentración celular. Se diluyen las células hasta 3×10^4 células/ml en DMEM + FBS al 10% + antibióticos y se añaden 100 µl de células a una placa de 96 pocillos. Se incuban las células a 37°C durante 22 h.

Antes de completarse el periodo de incubación, se preparan diluciones de compuesto. Se preparan diluciones en serie de cinco puntos, cinco veces en DMSO, a concentraciones 400 veces mayores que las concentraciones finales deseadas. Se diluyen adicionalmente 2,5 µl de cada dilución de compuesto en un total de 1 ml de DMEM + FBS al 10% + antibióticos (dilución 400x). También se prepara medio que contiene DMSO al 0,25% para la muestra de compuesto 0 µM. En el punto de tiempo de 22 h, se retira el medio de las células y se añaden 100 µl de cada dilución de compuesto. Se incuban las células a 37°C durante 2-3 h.

Durante el periodo de preincubación del compuesto, se diluyen los factores de crecimiento hasta las concentraciones apropiadas. Se preparan disoluciones de DMEM + FBS al 10% + antibióticos, que contienen o bien VEGF o bien bFGF a las siguientes concentraciones: 50, 10, 2, 0,4, 0,08 y 0 ng/ml. Para las células tratadas con compuesto, se preparan disoluciones de VEGF a concentraciones finales de 550 ng/ml o de bFGF a 220 ng/ml o 50 ng/ml o 20 ng/ml, respectivamente, puesto que se añadirán 10 µl de cada una a las células (volumen final de 110 µl). En el momento apropiado tras añadir los compuestos, se añaden los factores de crecimiento. Se añade VEGF a un conjunto de placas, mientras que se añade bFGF a otro conjunto de placas. Para las curvas de control de factor de crecimiento, se sustituyen los medios en los pocillos B4-G6 de las placas 1 y 2 por medios que

contienen VEGF o bFGF a las concentraciones variables (50-0 ng/ml). Se incuban las células a 37°C durante 72 h adicionales.

Al completarse el periodo de incubación de 72 h, se retira el medio y se lavan las células dos veces con PBS. Tras el segundo lavado con PBS, se golpean cuidadosamente las placas para eliminar el PBS en exceso, y se ponen las células a -70°C durante al menos 30 min. Se descongelan las células y se analizan usando el colorante fluorescente CyQuant (Molecular Probes, C-7026), siguiendo las recomendaciones del fabricante. Se leen las placas en una estación de trabajo Victor/Wallac 1420 a 485 nm/530 nm (excitación/emisión). Se recogen los datos sin procesar y se analizan usando una ecuación de ajuste de 4 parámetros en XLFit. Entonces se determinan los valores de Cl_{50} .

Modelo de microcavidad de la neovascularización corneal de rata

Aspectos *in vivo*: Se aleatorizaron ratas Sprague Dawley hembra que pesaban aproximadamente 250 g a uno de cinco grupos de tratamiento. Se administró por vía oral el pretratamiento con el vehículo o compuesto, 24 h antes de la cirugía y continuó una vez al día durante siete días adicionales. El día de la cirugía, se anestesió temporalmente a las ratas en una cámara de gas isoflurano (administrando 2,5 l/min. de oxígeno + isoflurano al 5%). Entonces se colocó un otoscopio dentro de la boca del animal para visualizar las cuerdas vocales. Se hizo pasar un cable de punta roma entre las cuerdas vocales y se usó como guía para la colocación de un tubo de teflón endotraqueal (Small Parts Inc. R-SWTT-18 de pared de TFE convencional). Se conectó un ventilador controlado por volumen (Harvard Apparatus, Inc. modelo 683) al tubo endotraqueal para suministrar una mezcla de oxígeno e isoflurano al 3%. Tras lograr la anestesia profunda, se acortaron los bigotes y se lavaron cuidadosamente las zonas de los ojos y los ojos con jabón Betadine y se aclararon con solución salina estéril. Se irrigaron las corneas con de una a dos gotas de disolución (al 0,5%) del anestésico tópico oftálmico proparacaína HCl (Bausch and Lomb Pharmaceuticals, Tampa FL). Entonces se colocó la rata bajo el microscopio de disección y se enfocó la superficie corneal. Se realizó una incisión vertical en la línea media de la córnea usando un bisturí de hoja de diamante. Se creó una cavidad usando tijeras finas para separar las capas de tejido conjuntivo del estroma, haciendo un túnel hacia el limbo del ojo. La distancia entre el ápice de la cavidad y el limbo era de aproximadamente 1,5 mm. Tras haberse realizado la cavidad, se insertó el filtro de disco de nitrocelulosa empapado (Gelman Sciences, Ann Arbor MI.) bajo el borde de la cavidad. Se realizó este procedimiento quirúrgico en ambos ojos. Se colocaron discos empapados en rHu-bFGF en el ojo derecho y se colocaron los discos empapados en rHu-VEGF en el ojo izquierdo. Se colocaron discos empapados en vehículo en ambos ojos. Se empuja el disco hasta su posición a la distancia deseada de los vasos del limbo. Se aplicó pomada de antibiótico oftálmico en el ojo para impedir la sequedad e infección. Tras siete días, se sacrificaron las ratas mediante asfixia con CO₂ y se enuclearon los ojos. Se realizó una ventana en el hemisferio retiniano del ojo para facilitar la fijación y se puso el ojo en formalina durante la noche.

Aspectos de la autopsia: Tras 24 h en fijador, se diseccionó la región de interés de la córnea fuera del ojo, usando pinzas finas y una cuchilla. Se recortó el hemisferio retiniano y se extrajo el cristalino y se desechó. Se bisecó la cúpula de la córnea y se recortó la córnea superflua. Entonces se retiraron cuidadosamente el iris, la conjuntiva y las glándulas del limbo asociadas. Se realizaron cortes finales para generar un cuadrado de 3 x 3 mm que contenía el disco, el limbo y toda la zona de neovascularización.

Registro de imágenes macroscópicas: Se tomaron fotografías digitales de las muestras de córnea usando una cámara DKC5000 CatsEye de Sony (A.G. Heinz, Irvine CA) montada sobre un microscopio estereoscópico SMZ-U de Nikon (A.G. Heinz). Se sumergieron las córneas en agua destilada y se fotografiaron mediante transiluminación a aproximadamente 5,0 diámetros de aumento.

Análisis de imágenes: Se generaron criterios de evaluación numéricos usando micrografías digitales tomadas del total de las córneas tras el recortado y se usaron para el análisis de imágenes en el sistema de análisis de imágenes Metamorph (Universal Imaging Corporation, West Chester PA). Se tomaron tres mediciones: Distancia de colocación del disco con respecto al limbo, número de vasos que intersecan una línea perpendicular de 2,0 mm en el punto medio de la distancia de colocación del disco, y el área de vasos sanguíneos en porcentaje de la difusión determinada mediante umbralización.

Formulaciones generales:

BSA al 0,1% en vehículo de PBS: Se añadieron 0,025 g de BSA a 25,0 ml de solución salina tamponada con fosfato 1X estéril, se agitó cuidadosamente su disolución completa y se filtró a 0,2 µM. Se tomaron como alícuotas muestras de 1,0 ml individuales en 25 viales de un solo uso, y se almacenaron a -20°C hasta su uso. Para los discos con rHu-bFGF, se permitió que se descongelase a temperatura ambiente un vial de esta disolución de BSA al 0,1%. Una vez descongelado, se añadieron 10 µl de una disolución madre 100 mM de DTT al vial de 1 ml de BSA para proporcionar una concentración final de DTT 1 mM en BSA al 0,1%.

Diluciones de rHu-bFGF: Antes de la cirugía de implante de disco, se añadieron 23,8 µl del vehículo de BSA al 0,1% anterior a un vial liofilizado de rHu-VEGF de 10 µg proporcionando una concentración final de 10 µM.

rHu-bFGF: Concentración de la disolución madre de 180 ng/µl: rHu-bFGF de R&D: se añadieron 139 µl del vehículo apropiado anterior al vial liofilizado de 25 µg. Se añadieron 13,3 µl del vial de disolución madre [180 ng/µl] y 26,6 µl

de vehículo produciendo una concentración final de 3,75 µM.

Preparación de discos de nitrocelulosa: Se cortó la punta de una aguja de calibre 20 como un cuadrado y se biseló con papel de lija para crear un punzón. Entonces se usó esta punta para cortar discos de $\geq 0,5$ mm de diámetro a partir de una hoja de papel de filtro de nitrocelulosa (Gelman Sciences). Se colocaron entonces los discos preparados en tubos Eppendorf de microcentrífuga que contenían disoluciones o bien de BSA al 0,1% en vehículo de PBS, rHu-VEGF 10 µM (R&D Systems, Mineápolis, MN), o bien de rHu-bFGF 3,75 µM (R&D Systems, Minneapolis, MN) y se dejó empapar durante 45-60 min. antes de su uso. Cada disco de filtro de nitrocelulosa absorbe aproximadamente 0,1 µl de disolución.

En el ensayo de microcavidad de rata, los compuestos de la presente invención inhibirán la angiogénesis a una dosis de menos de 50 mg/kg/día.

Modelo tumoral

Se expandieron células A431 (ATCC) en cultivo, se recogieron y se inyectaron por vía subcutánea en ratones atípicos hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n = 5-15). La posterior administración de compuesto mediante sonda oral (10-200 mpk/dosis) comenzó en cualquier momento desde el día 0 hasta el día 29 tras la exposición a células tumorales y generalmente continúa o bien una vez o bien dos veces al día durante la duración del experimento. Se siguió la progresión del crecimiento tumoral mediante mediciones con calibre tridimensional y se registró en función del tiempo. Se realiza un análisis estadístico inicial mediante análisis de varianza de medidas repetidas (RMANOVA), seguido por una prueba *post-hoc* de Scheffe para comparaciones múltiples. El control negativo era el vehículo solo (Ora-Plus, pH 2,0). Los compuestos de la presente invención serán activos a dosis menores que 150 mpk.

Modelos tumorales

Se expandieron células tumorales de glioma humano (células U87MG, ATCC) en cultivo, se recogieron y se inyectaron por vía subcutánea en ratones atípicos hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n=10). La posterior administración de compuesto mediante sonda oral o por vía i.p. (10-100 mpk/dosis) comenzó en cualquier momento desde el día 0 hasta el día 29 tras la exposición a células tumorales y generalmente continúa o bien una vez o bien dos veces al día durante la duración del experimento. Se siguió la progresión del crecimiento tumoral mediante mediciones con calibre tridimensional y se registró en función del tiempo. Se realiza un análisis estadístico inicial mediante análisis de varianza de medidas repetidas (RMANOVA), seguido por una prueba *post-hoc* de Scheffe para comparaciones múltiples. El control negativo era el vehículo solo (captisol, o similar). Los compuestos de la presente invención serán activos a 150 mpk.

Se expandieron células tumorales de adenocarcinoma gástrico humano (células MKN45, ATCC) en cultivo, se recogieron y se inyectaron por vía subcutánea en ratones atípicos hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n=10). La posterior administración de compuesto mediante sonda oral o por vía i.p. (10-100 mpk/dosis) comenzó en cualquier momento desde el día 0 hasta el día 29 tras la exposición a células tumorales y generalmente continúa o bien una vez o bien dos veces al día durante la duración del experimento. Se siguió la progresión del crecimiento tumoral mediante mediciones con calibre tridimensional y se registró en función del tiempo. Se realiza un análisis estadístico inicial mediante análisis de varianza de medidas repetidas (RMANOVA), seguido por una prueba *post-hoc* de Scheffe para comparaciones múltiples. El control negativo era el vehículo solo (captisol, o similar). Los compuestos de la presente invención serán activos a 150 mpk.

40 FORMULACIONES

También se abarca dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprende los compuestos activos de fórmulas I'-V en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos (denominados conjuntamente en el presente documento materiales "portadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada para una vía de este tipo, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía mucosa, por vía tópica, por vía rectal, por vía pulmonar tal como mediante pulverización para inhalación, o por vía parental incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales de farmacia para producir agentes farmacéuticos para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales unidades de

dosisificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, éstos pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando métodos rutinarios.

- 5 La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar un estado patológico con los compuestos y/o las composiciones de esta invención depende de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos convencionales. Una dosis diaria de 10 aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg y más preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal puede ser apropiada. La dosis diaria puede administrarse en de una a cuatro dosis al día.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan de manera habitual con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administra por v.o., los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esterárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o polí(alcohol vinílico), y entonces se comprimen o se encapsulan para su administración conveniente. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada tal como puede proporcionarse en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmelcelulosa.

En el caso de psoriasis y otros estados cutáneos, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención a la zona afectada de dos a cuatro veces al día.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) y en gotas adecuadas para la administración al ojo, oído o nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrada de una a cuatro, preferiblemente de una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender hasta el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

30 Cuando se formula en una pomada, los principios activos pueden emplearse con base de pomada o bien miscible en agua o bien parafínica. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo al menos el 30% p/p de un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir de manera deseada un compuesto, que 35 potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen DMSO y análogos relacionados.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Preferiblemente, la administración transdérmica se logrará usando un parche o bien del tipo de membrana porosa y depósito o bien de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el principio activo se administra de manera continua desde el depósito o microcápsulas a través de una membrana al adhesivo permeable al principio activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el principio activo se absorbe a través de la piel, se administra un flujo predeterminado y controlado del agente activo al receptor. En el caso de las microcápsulas, el agente de encapsulación también puede funcionar como membrana.

45 La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede constituirse a partir de componentes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituye(n) la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante, que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

55 La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en la consecución de las propiedades cosméticas deseadas, puesto que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que probablemente van a usarse en formulaciones de emulsión farmacéuticas es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto lavable, que no mancha y no grasea con consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo,

oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada. Éstos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

- 5 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica al ojo también incluyen colirios en los que los principios activos se disuelven o se suspenden en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los principios activos. Los principios activos están presentes preferiblemente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20%, ventajosamente del 0,5 al 10% y de manera particularmente aproximada el 1,5% p/p.
- 10 Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en forma de suspensiones o disoluciones de inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas disoluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para la administración oral o usando otros agentes humectantes o dispersantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización con codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).
- 15
- 20 La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los disolventes y vehículos aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como medio de suspensión o disolvente. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos.
- 25 Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador incluyendo aerosol de polvo seco.

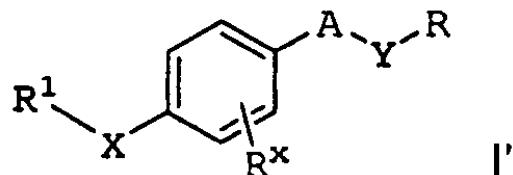
- 30 Pueden prepararse supositorios para la administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

- 35 Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones etc. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la presente invención se administran según la presente invención.

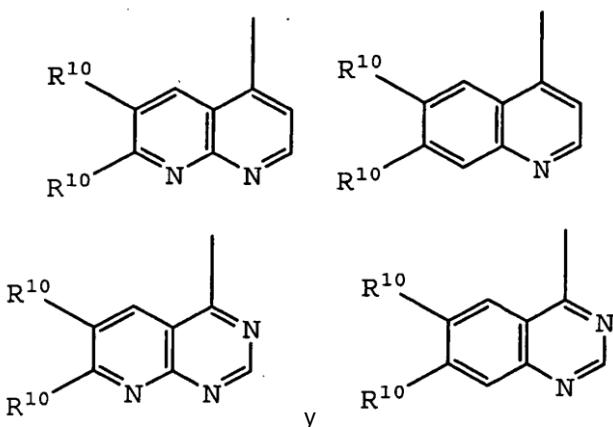
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I'



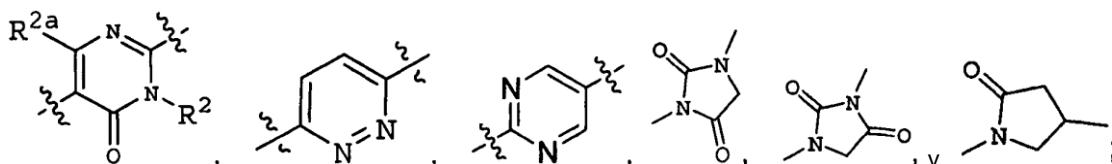
en la que R se selecciona de arilo sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, H, -OH, alquilamino, alquilo sustituido o no sustituido y alquenilo sustituido o no sustituido y alquinilo sustituido o no sustituido;

en la que R¹ se selecciona de



en las que R¹⁰ se selecciona de alcoxilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alcoxilo C₁₋₃, heterociclico de 5-6 miembros-alcoxilo C₁₋₃, cicloalquil C₄₋₆-alcoxilo C₁₋₃, heterociclico de 5-6 miembros-(hidroxialcoxilo) C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₆-(hidroxialcoxilo) C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂-alcoxilo C₁₋₃, feniloxi-alcoxilo C₁₋₃, heterociclioxilo de 5-6 miembros-alcoxilo C₁₋₃, cicloalquiloxy-alcoxilo C₁₋₃, heterociclioxilo de 5-6 miembros y cicloalquiloxylo C₃₋₆;

en la que A se selecciona de



en las que R² se selecciona de H, alquilo C₁₋₃, aril-alquilo C₁₋₃ y heterociclico-alquilo C₁₋₃; y

en las que R^{2a} se selecciona de H y metilo;

en la que X se selecciona de O, S, NR² y CR³R⁴;

en la que Y se selecciona de un enlace directo, -NR^a(CR³R⁴)_p-, -O(CR³R⁴)_p-, -(CR³R⁴)_p-, -S(=O)_l(CR³R⁴)_p-, -CO₂-, -C(=O)NH- y -C(=O)(CR³R⁴)_p-, en la que Y está orientada en cualquier dirección;

en la que R^a se selecciona de H, alquilo, heterociclico, arilo, arilalquilo, heterociclicoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, R⁵R⁵N-(C=O)- y R⁵-(=O)-; en la que R^a está opcionalmente sustituido;

en la que R³ y R⁴ se selecciona cada uno independientemente de H, alquilo, arilo, heterociclico, arilalquilo, heterociclicoalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, R⁶ y alquilo sustituido con R⁶;

en la que R⁵ se selecciona de H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, alquiltioalquilo, arilalquilo, heterociclicoalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo, heterociclico, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo;

en la que R^{5a} se selecciona de H, alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterociclolalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclico, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, alquiltioalquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo;

5 en la que R^6 se selecciona de ciano, -OR², -SR², halo, -SO₂R², -C(=O)R², -SO₂NR²R⁵, -NR⁵C(=O)OR², -NR⁵C(=O)NR⁵R², -NR⁵C(=O)R², -CO₂R², -C(=O)NR²R⁵ y -NR²R⁵;

en la que R^{6a} se selecciona de ciano, -OR², -SR², halo, -SO₂R², -C(=O)R², -SO₂NR²R⁵, -NR⁵C(=O)OR², -NR⁵C(=O)NR⁵R², -NR⁵C(=O)R², -CO₂R², -C(=O)NR²R⁵ y -NR²R⁵;

en la que R^x se selecciona de H, halo, -NH₂, -OH, -CO₂H, alquilamino C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

10 en la que p es 0, 1, 2 ó 3; y

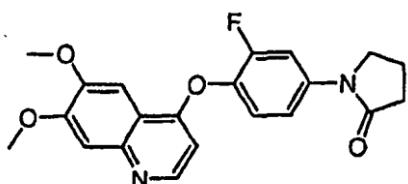
en la que t es 0, 1 ó 2;

15 en la que cada resto alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclico y alcoxilo de cualquier R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R^a está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, -NH₂, -OH, -CO₂H, R^{6a}, OR^{5a}, alquilamino C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilamino C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilamino C₁-C₆, fenilo y heterociclico;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

siempre que R¹ no sea 6,7-dietoxi-quinazolin-4-ilo, cuando A es 5-pirimidinilo, X es NH, Y es un enlace, R es H y R^x es hidrógeno y

20 siempre que el compuesto de fórmula I' no sea



2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R se selecciona de H, arilo de 6-10 miembros, heterociclico de 4-10 miembros, cicloalquilo de 4-6 miembros, alquilo C₁-₆, alquenilo C₂-₆ y alquinilo C₂-₆; en el que R está sustituido o no sustituido; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

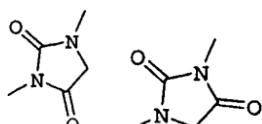
25 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R es fenilo opcionalmente sustituido; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

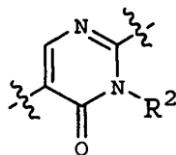
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R es un anillo de heterociclico sustituido o no sustituido seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidroindolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo y tienilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

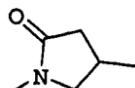
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, 3,3-dimetilpropilo y pentilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A es ; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.





8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A es ; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.



9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A es ; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona de 6,7-dimetoxi-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(dimetilaminopropoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(3-(morfolin-4-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(pirrolidin-1-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(3-(piperidin-4-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6,7-dimetoxi-4-quinazolinilo y 6-metoxi-7-(dimetilaminopropoxi)-4-quinazolinilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 10 11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Y se selecciona de un enlace directo, -NH-, -NHCH₂- y -CH₂-; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R se selecciona de H, etilo, isopropilo, (CH₃)₃CCH₂-, etenilo, y un anillo no sustituido o sustituido seleccionado de fenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-pirrolidinilo, 2-pirrolilo, 5-imidazolilo, 5-pirazolilo, 2-pirazinilo, 4-pirimidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 8-quinolinilo, 2,3-dihidrobenzofur-7-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 4-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 5-oxazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 3-tienilo y 2-tienilo; en el que X es -O-; y en el que Y se selecciona de un enlace directo, -CH₂- y -NH-; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. Compuesto según la reivindicación 1, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado de 2-bencil-5-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-3-metil-3H-pirimidin-4-on; 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-6-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona; 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona; 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona; 5-(3-fluoro-4-((7-(((2R)-2-hidroxi-3-(4-morfolinil)-propil)oxi)-6-(metoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;

- 25 5-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(1-pirrolidinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona; 5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-on; 5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil]-2-(3-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-on;

- 30 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-metiltio-4(3H)-pirimidinona; 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona; 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-((2-fluorofenil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona; 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;

- 35 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-ciclopentil-3-metil-4(3H)-pirimidinona; 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-((4-fluorofenil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;

- 40 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((4-metilfenil)amino)-4(3H)-pirimidinona; 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4(3H)-pirimidinona;

2-((4-(dimetilamino)fenil)amino)-5-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;

2-((2,2-dimetilpropil)amino)-5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;

5 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona;

5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((2-metilpropil)amino)-4(3H)-pirimidinona;

5-(4-(6,7-bis(metoxi)-4-quinoliniloxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(metil(fenil)amino)-4(3H)-pirimidinona;

5-(4-(6,7-bis(metoxi)-4-quinoliniloxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((1-feniletil)amino)-4(3H)-pirimidinona;

10 5-(4-(6,7-bis(metoxi)-4-quinoliniloxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-fenil-4(3H)-pirimidinona;

5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(1-pirrolidinil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmethyl)-4(3H)-pirimidinona;

15 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((3-metilbutil)(fenil)amino)-4(3H)-pirimidinona;

5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-((4-fluorofenil)metil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;

5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((fenilmethoxy)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmethyl)-4(3H)-pirimidinona;

20 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-((ciclopropilmetil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;

5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((fenilmethyl)amino)-4(3H)-pirimidinona;

5-(4-((7-(3-(4-ethyl-1-piperazinil)propoxi)-6-metoxi-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(fenilmethyl)-4(3H)-pirimidinona;

25 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-((4-metilfenil)metil)-4(3H)-pirimidinona;

5-(3-fluoro-4-((7-((3-(4-hidroxi-1-piperidinil)propil)oxi)-6-metoxi-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmethyl)-4(3H)-pirimidinona;

1-bencil-4-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-piperazin-2,5-diona;

5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-metil-2-(piridin-2-ilamino)-3H-pirimidin-4-on;

2-(amino-fenil-metil)-5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-metil-3H-pirimidin-4-on,

30 5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-metil-2-[1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-3-ilamino]-3H-pirimidin-4-on;

5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-metil-2-(1-propil-piperidin-3-ilamino)-3H-pirimidin-4-on;

2-(1-acetil-piperidin-3-ilamino)-5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-metil-3H-pirimidin-4-on;

3-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-metil-6-(3-piridinilamino)-2(1H)-piridinona;

35 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(ciclohexilamino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;

5-(3-fluoro-4-((6-(metoxi)-7-((3-(4-morfolinil)-propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-(hidroxi(fenil)metil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;

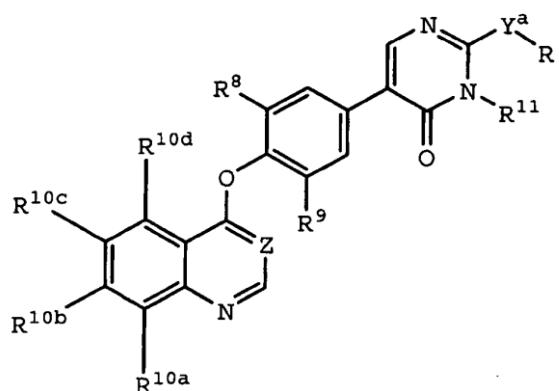
5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)-4(3H)-pirimidinona;

40 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;

5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;

5-3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona;
 5-((4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-((1R)-1-feniletil)-4(3H)-pirimidinona;
 5-((4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona;
 5 5-3-fluoro-4-((6-(metoxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-((4-(metoxi)fenil)amino)-4(3H)-pirimidinona;
 2-((4-clorofenil)amino)-5-(3-fluoro-4-((6-(metoxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;
 5-3-fluoro-4-((7-hidroxi-6-(metoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
 10 5-3-fluoro-4-((6-(metoxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilcarbonil)-4(3H)-pirimidinona;
 5-((4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
 {2-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-pirimidin-5-il}-fenilamina;
 2-(4-(6,7-dimetoxinaftalen-1-iloxi)-3-fluorofenil)-N-isopentil-N-fenilpirimidin-5-amina;
 15 {6-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-piridazin-3-il}-fenilamina;
 4-[4-(6-bencil-piridazin-3-il)-2-fluoro-fenoxy]-6,7-dimetoxi-quinolina;
 4-[2-fluoro-4-(6-fenoxy-piridazin-3-il)-fenoxy]-6,7-dimetoxi-quinolina,
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(3-clorofenil)-3-piridazinamina;
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-metil-N-fenil-3-piridazinamina;
 20 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2-clorofenil)-3-piridazinamina;
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-clorofenil)-N-fenil-3-piridazinamina;
 4-((4-(6-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-3-piridazinil)-2-fluorofenil)oxi)-6,7-bis(metoxi)quinolinas;
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(3-fluorofenil)-3-piridazinamina;
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2-(metoxi)fenil)-3-piridazinamina;
 25 6-(3-fluoro-4-((6-(metoxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-N-fenil-3-piridazinamina;
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-fenil-3-piridazinamina;
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-piridazinamina;
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-ciclopentil-3-piridazinamina;
 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2,3-dimetilfenil)-3-piridazinamina;
 30 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2-metilfenil)-3-piridazinamina;
 1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-(fenoximetil)pirrolidin-2-on;a;
 N-(1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)benzamida;
 4-benzoil-1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)pirrolidin-2-on;a;
 1-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-(metoxi(fenil)metil)pirrolidin-2-on;a;
 35 1-bencil-3-(4-(7-(benciloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)imidazolidin-2,4-diona;
 1-bencil-3-(3-fluoro-4-(6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)quinolin-4-iloxi)fenil)imidazolidin-2,4-diona;
 1-(3-fluoro-4-((6-(metoxi)-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-imidazolidinona;
 1-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-4-((etoxi)(fenil)metil)-2-pirrolidinona;

1-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-4-(fenil(propoxi)methyl)-2-pirrolidinona;
 3-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-(fenilmethyl)-2,4-imidazolidindiona;
 1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-4-(metoxi-fenil-methyl)-pirrolidin-2-on;
 3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-5-methyl-imidazolidin-2,4-diona;
 5-bencil-3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-imidazolidin-2,4-diona,
 1-[4-(6,7-dimethoxy-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-(fenil-propoxi-methyl)-pirrolidin-2-on;
 1-[4-(6,7-dimethoxy-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-(fenil-propoxi-methyl)-pirrolidin-2-on;
 3-[4-(7-benciloxy-6-methoxy-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-1-fenyl-imidazolidin-2,4-diona;
 3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-1-isobutyl-imidazolidin-2,4-diona;
 10 5-bencil-3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-1-methyl-imidazolidin-2,4-diona;
 3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-1-fenethyl-imidazolidin-2,4-diona,
 1-[4-(6,7-dimethoxy-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-(fenil-propoxi-methyl)-pirrolidin-2-on;
 1-[4-(6,7-dimethoxy-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-(fenil-propoxi-methyl)-pirrolidin-2-on;
 15 4-bencil-1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-pirrolidin-2-on;
 4-bencil-1-[4-(6,7-dimethoxy-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-pirrolidin-2-on;
 3-bencil-1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-imidazolidin-2,4-diona; y
 1-[4-(6,7-dimethoxy-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-fenoxymethyl-pirrolidin-2-on.
 14. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula II



20 en la que Y^a se selecciona de un enlace, $-NR^b(CH_2)_p-$ y $-CH_2-$; en la que p es 0, 1, 2 ó 3; en la que R^b es H o alquilo C_{1-3} ,
 en la que Z es CH o N;
 en la que R' se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , dialquilamino C_{1-3} y un fenilo no sustituido o sustituido;
 en la que R^8 se selecciona de H, fluoro, cloro y metilo;
 en la que R^9 se selecciona de H, metilo y fluoro;
 en la que R^{10a} y R^{10d} son ambos H; y en la que R^{10b} y R^{10c} se seleccionan independientemente de 4-morfolinopropoxilo, 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxilo, pirrolidin-1-ilpropoxilo, 1-pirrolidiniletoxilo, 4-piperidiniloxipropoxilo, (4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxilo, triazinilpropoxilo, 3-(piperidin-4-il)propoxilo, dimetilaminoetoxilo, dimetilaminopropoxilo y metoxilo;

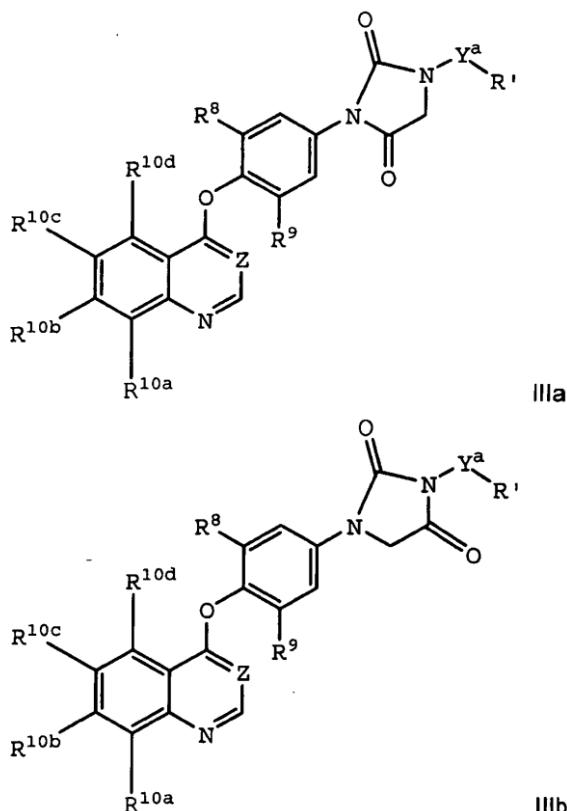
en la que R¹¹ es H o metilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15. 15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que Z es CH; en el que Y^a se selecciona de un enlace directo, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₂CH(CH₃)₂)-, -NHCH₂- , -NH(CH₂)₂- , -NHCH₂(CH₃)-, -NH- y -CH₂-; y en el que R' se selecciona de etilo, isopropilo, isobutilo, (CH₃)₃CCH₂-, dimetilamino y un fenilo no sustituido o sustituido; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
16. 16. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R¹¹ es metilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
17. 17. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R' se selecciona de isobutilo, (CH₃)₃CCH₂-, dimetilamino, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo y 4-(dimetilamino)fenilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
18. 18. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R⁸ es H; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
19. 19. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R⁹ es H, metilo o fluoro; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
20. 20. Compuesto según la reivindicación 14, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado de 2-bencil-5-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-3-metil-3H-pirimidin-4-on; 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona; 5-(3-fluoro-4-((7-(((2R)-2-hidroxi-3-(4-morfolinil)-propil)oxi)-6-metoxi-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
21. 21. 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(1-pirrolidinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona; 5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-2-(4-fluoro-fenilamino)-3-metil-3H-pirimidin-4-on; 5-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona;
22. 22. 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
23. 23. 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-((4-fluorofenil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;
24. 24. 2-((4-(dimetilamino)fenil)amino)-5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;
25. 25. 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona;
30. 30. 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
35. 35. 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
40. 40. 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propoxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-((4-fluorofenil)metil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;
45. 45. 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona;
- 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-hidroxi-1-piperidinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-(hidroxi(fenil)metil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;

- 5-((4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)-3-metil-4(3H)-pirimidinona;
 5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona;
 5-((4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-(fenilamino)-4(3H)-pirimidinona;
 5-((3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-2-((4-metoxifenil)amino)-4(3H)-pirimidinona;
 2-((4-clorofenil)amino)-5-(3-fluoro-4-((6-metoxi-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-3-metil-4(3H)-pirimidinona; y
 5-((4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-3-metil-2-(fenilmetil)-4(3H)-pirimidinona.

10 21. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula IIIa o IIIb



en las que Y^a se selecciona de un enlace, $-NR^b(CH_2)_p-$, $-N(CH_2CH_2CH(CH_3)_2)-$, $-NHCH_2(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$ y $-CH_2-$; en las que p es 0, 1, 2 ó 3; en las que R^b es H o alquilo C_{1-3} ,

15 en las que Z es CH o N,

en las que R' se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , dialquilamino C_{1-3} y un anillo no sustituido o sustituido seleccionado de fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidroindolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo y tienilo;

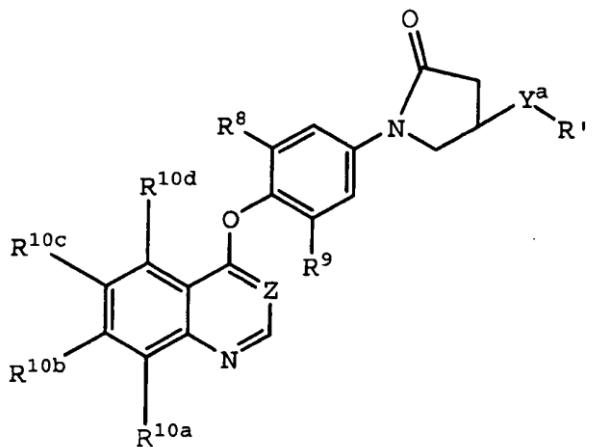
20 en las que R^8 se selecciona de H, fluoro, cloro y metilo;

en las que R^9 se selecciona de H, metilo y fluoro; y

25 en las que R^{10a} y R^{10d} son ambos H; y en las que R^{10b} y R^{10c} se seleccionan independientemente de 4-morfolinopropoxilo, 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxilo, pirrolidin-1-ilpropoxilo, 1-pirrolidiniletoxilo, 4-piperidiniloxipropoxilo, (4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxilo, triazinilpropoxilo, 3-(piperidin-4-il)propoxilo, dimetilaminoetoxilo, dimetilaminopropoxilo y metoxilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

22. Compuesto según la reivindicación 21, en el que R' se selecciona de H, etilo, isopropilo, isobutilo, $(CH_3)_3CCH_2$ -, dimetilamino y un anillo no sustituido o sustituido seleccionado de fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolilo, 5-imidazolilo, 5-pirazolilo, 2-pirazinilo, 4-pirimidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 8-quinolinilo, 2,3-dihidrobenzofur-7-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 4-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 5-oxazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 3-tienilo y 2-tienilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 5 23. Compuesto según la reivindicación 21, en el que R' se selecciona de H, isobutilo, $(CH_3)_3CCH_2$ -, dimetilamino, ciclopropilo, ciclopentilo, 1-pirrolidinilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo y 4-(dimetilamino)fenilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 10 24. Compuesto según la reivindicación 21, en el que R^8 es H; y en el que R^9 es H, metilo o fluoro; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
25. Compuesto según la reivindicación 21, en el que Z es CH; y en el que Y^a se selecciona de un enlace directo, $-N(CH_3)_2$ -, $-N(CH_2CH_2CH(CH_3)_2)_2$ -, $-NHCH_2-$, $-NH(CH_2)_2-$, $-NHCH_2(CH_3)-$, $-NH-$ y $-CH_2-$; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 15 26. Compuesto según la reivindicación 21, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado de 5-bencil-3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-imidazolidin-2,4-diona; 5-bencil-3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-1-metil-imidazolidin-2,4-diona; y 3-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-1-fenetil-imidazolidin-2,4-diona.
- 20 27. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula IV



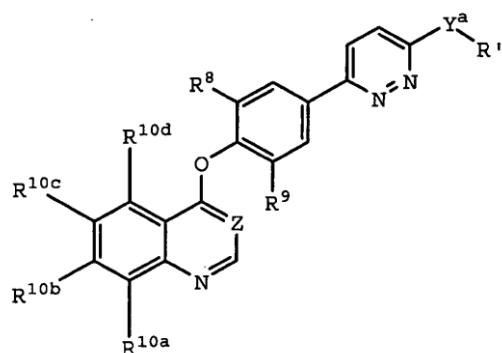
en la que Y^a se selecciona de un enlace directo, $-CO_2-$, $-C(=O)NH$, $-NR^b(CH_2)_p-$, $-CH_2O-$, $\begin{array}{c} OR^b \\ | \\ CH \end{array}$ y $-CH_2-$; en la que p es 0, 1, 2 ó 3; en la que R^b es H o alquilo C₁₋₃;

en la que Z es CH o N;

- 25 en la que R' se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₃ y un anillo no sustituido o sustituido seleccionado de fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidroindolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo y tienilo;
- en la que R^8 se selecciona de H, fluoro, cloro y metilo;
- 30 en la que R^9 se selecciona de H, metilo y fluoro; y
- en la que R^{10a} y R^{10d} son ambos H; y en la que R^{10b} y R^{10c} se seleccionan independientemente de 4-morfolinopropoxilo, 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxilo, pirrolidin-1-ilpropoxilo, 1-pirrolidiniletooxilo, 4-piperidiniloxipropoxilo, (4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxilo, triazinilpropoxilo, 3-(piperidin-4-il)propoxilo, dimetilaminoetoxilo, dimetilaminopropoxilo y metoxilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

28. Compuesto según la reivindicación 27, en el que Z es CH; en el que Y^a se selecciona de un enlace directo, -CO₂- y -C(=O)NH-, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 5 29. Compuesto según la reivindicación 27, en el que R' se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, (CH₃)₃CCH₂-, dimetilamino y un anillo no sustituido o sustituido seleccionado de fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolilo, 5-imidazolilo, 5-pirazolilo, 2-pirazinilo, 4-pirimidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 8-quinolinilo, 2,3-dihidrobenzofur-7-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 4-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 5-oxazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 3-tienilo y 2-tienilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 10 30. Compuesto según la reivindicación 27, en el que R' se selecciona de metilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo y 4-(dimetilamino)fenilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
31. Compuesto según la reivindicación 27, en el que R⁸ es H; y en el que R⁹ es H, metilo o fluoro; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 15 32. Compuesto según la reivindicación 27, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado de 1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-4-(metoxi-fenil-metil)-pirrolidin-2-ona; 1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-(fenil-propoxi-metil)-pirrolidin-2-ona; y 4-bencil-1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-pirrolidin-2-ona.
33. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula V



V

- 20 en la que Y^a es un enlace directo, -NR^b(CH₂)_p- o -CH₂-; en la que p es 0, 1, 2 ó 3; en la que R^b es H o alquilo C₁₋₃,
- en la que Z es CH o N;
- 25 en la que R' se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₃ y un fenilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo C₃₋₆;
- en la que R⁸ se selecciona de H, fluoro, cloro y metilo;
- en la que R⁹ se selecciona de H, metilo y fluoro; y
- 30 en la que R^{10a} y R^{10d} son ambos H; y en la que R^{10b} y R^{10c} se seleccionan independientemente de 4-morfolinopropoxilo, 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxilo, pirrolidin-1-ilpropoxilo, 1-pirrolidiniletoxilo, 4-piperidiniloxipropoxilo, (4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxilo, triazinilpropoxilo, 3-(piperidin-4-il)propoxilo, dimetilaminoetoxilo, dimetilaminopropoxilo y metoxilo;
- y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
34. Compuesto según la reivindicación 33, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado de
35. 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(2-clorofenil)-3-piridazinamina; y 6-(4-((6,7-bis(metoxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-N-(3-fluorofenil)-3-piridazinamina.
35. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto

según cualquiera de las reivindicaciones 1-34.

- 36. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-34, para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto.
- 5 37. Compuesto para su uso según la reivindicación 36, que comprende una combinación con un compuesto seleccionado de agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y agentes varios.
- 38. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-34, para su uso en el tratamiento de angiogénesis en un sujeto.
- 10 39. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-34, para su uso en la reducción de metástasis en un tumor en un sujeto.
- 40. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-34, para su uso en la reducción del tamaño de un tumor en un sujeto.
- 41. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-34, para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por HGF en un sujeto.