

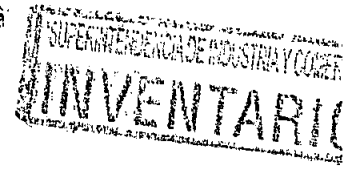
  
**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA



PCT

Organización y  
Digitalización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD  
**PATENTE DE INVENCION**

10-85288

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPUESTOS DE 4-PIRIDINA Y SU USO PARA CANCER

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDOÑEZ

22. BOGOTÁ, D.C., Julio 13, 2010

(FORMA P-10)

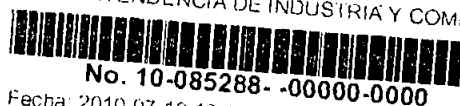
Pb

13-08-2010

PETITOR

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-085288-00000-0000

Fecha: 2010-07-13 18:10:42  
Tra. 11 PATENTE/II  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 138

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Dirección: Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000, Estados Unidos de America

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.143.366 Usaquén TP 20281

4

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: BORZILLERI, Robert, M.; CAI, Zhen-wei

Dirección: c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543,US; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543,US

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/031649

Fecha 22.01.2009

Publicación Internacional No. WO/2009/094417

Fecha 30.07.2009

6

Título (54)

COMPUESTOS DE 4-PIRIDINONA Y SU USO PARA CANCER

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 401/12, A61K 31/4427, A61P 35/00, C07D 401/14

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

23-01-2008

61/022,848

SI

☒

NO

☐

9

Comprobante de pago No. 10-46,254 - 10-54,870 - 10-54,915

Fecha 12-Julio, 2010

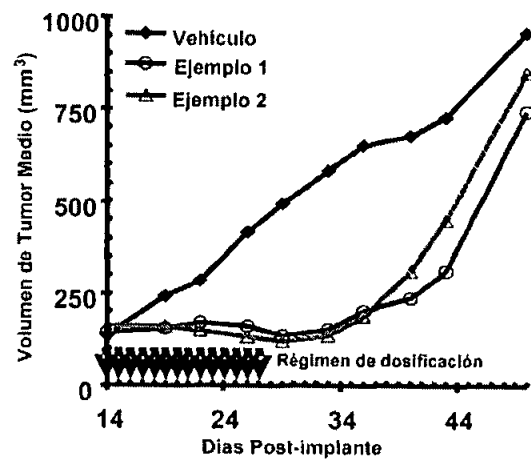
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Ver documento de Poder General radicado en el Expediente No. 08 129.339
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante (ver Declaración)
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos

11 FIGURA CARATERISTICA



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDONEZ

FIRMA:

O.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

2010/011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 46,254  
 FECHA : JUNIO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-085288- -00000-0000

Fecha: 2010-07-13 16:10:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

## \*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*

| DEPOSITANTE      | TIPO PAGO      | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|------------------|----------------|-------|--------|----------|------------|---------------|
| BAKER & MCKENZIE | RECIBO DE CAJA |       |        | 46215    | 08/06/2010 | 85,670,000.00 |

## \*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                       |                |
| 1     |             | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 554,000.00     |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 554,000.00  |

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

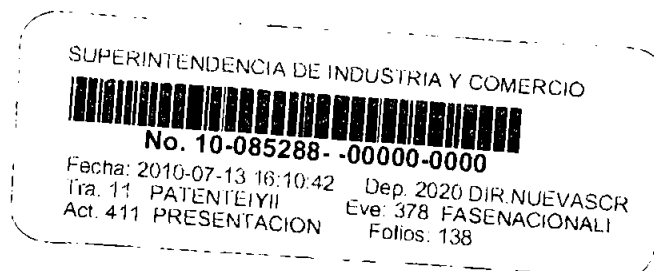
4  
2010/013

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 54,870

FECHA : JULIO 6 DE 2010



## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE      | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| BAKER & MCKENZIE | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 380489826 | 06/07/2010 | 51,604,000.00 |

## \*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                        | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|---------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I  |                |
| 99    |             | OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 8,000.00       |
|       |             | TOTAL :                         | \$ 8,000.00    |

SON: OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

5  
2010/013

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 54,915

FECHA : JULIO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-085288- -00000-0000

Fecha: 2010-07-13 16:10:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE      | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| BAKER & MCKENZIE | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 380489826 | 06/07/2010 | 51,604,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                           | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I     |                |
|       |             | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 70,000.00      |
|       |             | TOTAL :                            | \$ 70,000.00   |

SON: SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

**SUPERINTENDENCIA** PATENTE DE INVENCION \_\_\_\_ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD \_\_\_\_ DISEÑO INDUSTRIAL \_\_\_\_

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:  
(51).Clasificación Internacional : C07D 401/12, A61K 31/4427, A61P 35/00, C07D 401/14

(71)Solicitante(s) **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

(72) Inventor(es) **BORZILLERI, Robert, M.; CAI, Zhen-wei**

(74) Apoderado: **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**

|                |                           |                   |                  |
|----------------|---------------------------|-------------------|------------------|
| (30) Prioridad | (31) <b>No. Prioridad</b> | (32) <b>Fecha</b> | (33) <b>País</b> |
|                | 61/022,848                | 23-01-2008        | US               |

|                                                            |                                |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| (85) Fecha inicio fase nacional: 23-08-2010                | (87) Publicación internacional |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT | Fecha: 30.07.2009              |
| Fecha de presentación de la solicitud: 22.01.2009          | N° publicación: WO/2009/094417 |
| No. de solicitud: PCT/US2009/031649                        |                                |

(54) Titulo: **COMPUESTOS DE 4-PIRIDINONA Y SU USO PARA CANCER**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION \_\_\_\_\_ PCT X MODELO DE UTILIDAD \_\_\_\_\_ DISEÑO INDUSTRIAL \_\_\_\_\_

(21) N° de solicitud: \_\_\_\_\_ (22) Fecha de solicitud: \_\_\_\_\_  
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/12, A61K 31/4427, A61P 35/00, C07D 401/14

(71) Solicitante(s) **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

(72) Inventor(es) **BORZILLERI, Robert, M.; CAI, Zhen-wei**

(74) Apoderado: **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**

(30) Prioridad \_\_\_\_\_ (31) No. Prioridad **61/022,848** (32) Fecha **23-01-2008** (33) País **US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-08-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

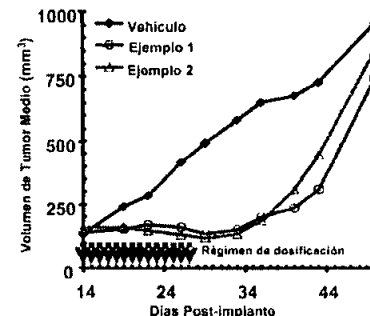
Fecha de presentación de la solicitud: 22-01-2009

No. de solicitud PCT/US2009/031649

(87) Publicación internacional:

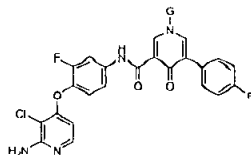
Fecha: 30-07-2009

No. Publicación: WO/2009/094417



(54) Título: **COMPUESTOS DE 4-PIRIDINONA Y SU USO PARA CANCER**

(57) Resumen: describen Se compuestos de la fórmula (I):

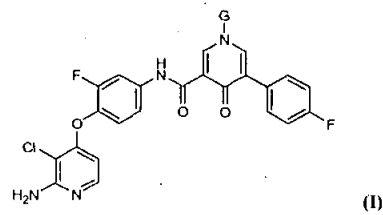


CONTINUA AL RESPALDO ...

y sales de los mismos. Se describen también métodos para usar los compuestos en el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como cáncer, y composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable.

|                                                                                                                                   |                     |                                                                                                                                                               |              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|  <b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA |                     | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN<br>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT |              |
| (21) N° de solicitud:                                                                                                             |                     | (51) Int Cl: C07D 401/12, A61K 31/4427, A61P 35/00, C07D 401/14                                                                                               |              |
| 22) Fecha de solicitud:                                                                                                           |                     | (71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY                                                                                                              |              |
| (30) Prioridad                                                                                                                    | (31) No. 61/022,848 | 32) Fecha 23-01-2008                                                                                                                                          | (33) Pais US |
|                                                                                                                                   |                     | (72) Inventor(es) BORZILLERI, Robert, M.; CAI, Zhen-wei                                                                                                       |              |
|                                                                                                                                   |                     | (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ                                                                                                                         |              |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional: 23-08-2010                                                                                |                     | (87) Publicación internacional                                                                                                                                |              |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                                                                        |                     | Fecha: 30.07.2009                                                                                                                                             |              |
| Fecha de presentación de la solicitud: 22.01.2009                                                                                 |                     | N° publicación: WO/2009/094417                                                                                                                                |              |
| No. de PCT/US2009/031649                                                                                                          |                     |                                                                                                                                                               |              |
| (54) Titulo: COMPUESTOS DE 4-PIRIDINONA Y SU USO PARA CANCER                                                                      |                     |                                                                                                                                                               |              |

Reivindicación(es): 1. Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula (I):



o una sal del mismo, en donde:

G es H, -CHX-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, o -CHX-OC(=O)Z;

X es H o alquilo sustituido opcionalmente con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

Z es alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano y/o -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; y

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H y/o alquilo.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
30 July 2009 (30.07.2009)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2009/094417 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(US). CAI, Zhen-wei [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2009/031649

(74) Agent: GREENBLATT, Gary, D.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(22) International Filing Date: 22 January 2009 (22.01.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

61/022,848 23 January 2008 (23.01.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

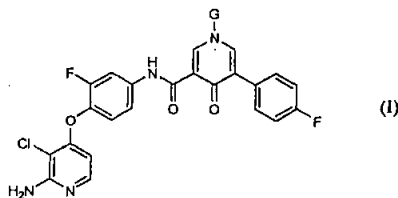
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BORZILLERI, Robert, M. [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

[Continued on next page]

(54) Title: 4-PYRIDINONE COMPOUNDS AND THEIR USE FOR CANCER



(57) Abstract: Disclosed are compounds of Formula (I) and salts thereof. Also, disclosed are methods of using the compounds in the treatment of proliferative diseases, such as cancer, and to pharmaceutical compositions comprising at least one compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt.

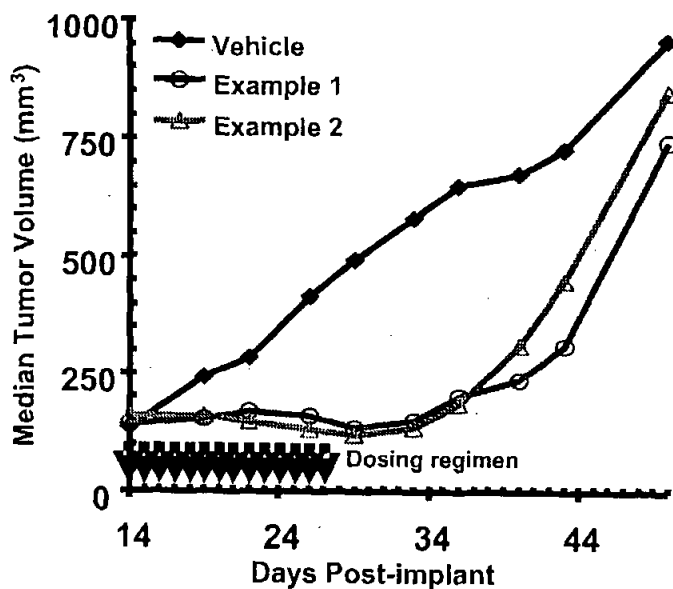


FIG. 1

WO 2009/094417 A1



ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,  
MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

**Published:**

- *with international search report*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

**Declarations under Rule 4.17:**

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

**4-PYRIDINONE COMPOUNDS AND THEIR USE FOR CANCER****DESCRIPTION**

5 [0001] The present invention generally relates to 4-pyridinone compounds and salts thereof, to methods of using such compounds in the treatment of diseases including cancer, and pharmaceutical compositions comprising at least one of said compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 [0002] Met, also referred to as hepatocyte growth factor receptor (HGFR), is expressed predominantly in epithelial cells but has also been identified in endothelial cells, myoblasts, hematopoietic cells and motor neurons. Overexpression of hepatocyte growth factor and activation of Met has been associated with the onset and progression in a number of different tumor types as well as in the promotion of metastatic disease.

15 [0003] U.S. Published Patent Application US 2005/0245530 A1 discloses monocyclic heterocycle compounds that inhibit the protein tyrosine kinase activity of growth factor receptors such as Met, thus making them useful as anti-cancer agents. As may be appreciated, there remains a need for anti-cancer compounds that are useful for treating Met activated cancer and advantageously have activity against other cancer pathways.

20 [0004] Applicants have found a potent compound that has activity against cancers dependent upon Met activation and also has activity against cancers as a VEGFR inhibitor. Applicants have also discovered prodrugs of the compound useful for administration of the compound in a more soluble form. It is now possible to provide compounds with different pharmacological profiles as compared with currently-  
25 known anti-cancer compounds for treating Met activated cancers, and that have stability, bioavailability, solubility, therapeutic index and toxicity values that ensure drugability.

**BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS**

30 [0005] The invention is illustrated by reference to the accompanying drawings described below.

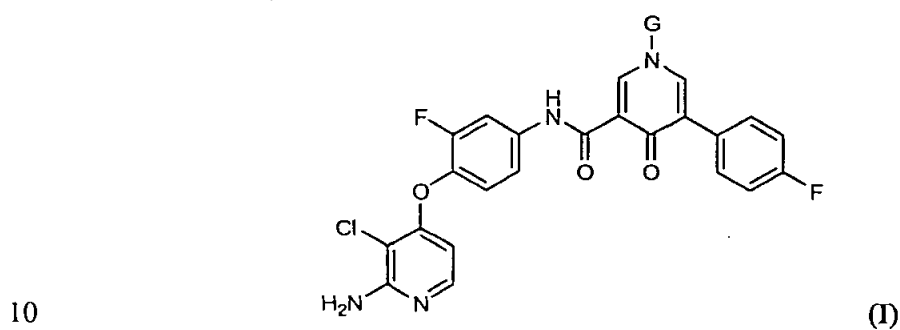
[0006] FIG. 1 shows antitumor activities of Example 1 and Example 2 against GTL-16 gastric carcinoma xenografts.

[0007] FIG. 2 shows antitumor activity of Example 1 dosed orally once daily for 14 days (arrows denote dosing) at 6.25 mpk (mg/kg), 12.5 mpk, and 25 mpk against U87 glioblastoma xenografts.

[0008] FIG. 3 shows the pH-solubility profiles of Example 1 and Example 2.

### SUMMARY OF THE INVENTION

[0009] Described are compounds of Formula (I):



or salts thereof, wherein:

G is H, -CHX-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, or -CHX-OC(=O)Z;

X is H or alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

15 Z is alkyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclo optionally substituted with one or more of alkyl, OH, halogen, cyano, and/or -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; and

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are independently H and/or alkyl.

[0010] Also described are pharmaceutical compositions comprising at least one compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

[0011] Further described is a method for treating cancer comprising administering to a mammal in need thereof at least one compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25

### DETAILED DESCRIPTION

[0012] Listed below are definitions of various terms used to describe the present invention. These definitions apply to the terms as they are used throughout the specification (unless they are otherwise limited in specific instances) either individually or as part of a larger group.

5 [0013] The term "alkyl" and "alk" refer to a straight or branched chain alkane (hydrocarbon) radical containing from 1 to 12 carbon atoms, preferably from 1 to 6 carbon atoms, and more preferably from 1 to 4 carbon atoms. Exemplary "alkyl" and/or "alk" groups include, but are not limited to, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, *t*-butyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, and  
10 dodecyl.

[0014] The term "lower alkyl" refers to an "alkyl" and/or "alk" group containing from 1 to 4 carbon atoms and preferably from 1 to 2 carbon atoms. When a subscript is used with reference to an alkyl or other group, the subscript refers to the number of carbon atoms the group may contain. For example, the term "C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>alkyl" includes a  
15 bond and an alkyl group containing 1 to 4 carbon atoms, and the term "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl" refers to alkyl groups containing 1 to 4 carbon atoms. Exemplary lower alkyl groups include, but are not limited to, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, *t*-butyl, and isobutyl.

[0015] The "alkyl" and/or "alk" group can be optionally substituted with one or  
20 more substituents, preferably 1 to 4 substituents, at any available and substitutable position. Exemplary substituents include halogen (*e.g.*, a single halo substituent or multiple halo substituents forming, in the latter case, groups such as, for example, a perfluoroalkyl group or an alkyl group bearing -CCl<sub>3</sub> or -CF<sub>3</sub>), hydroxyl, -NH<sub>2</sub>, -NH(alkyl), -N(alkyl)<sub>2</sub>, and cyano.

25 [0016] The term "cycloalkyl" refers to a fully saturated hydrocarbon group containing from 1 to 4 rings and 3 to 8 carbon atoms per ring. Exemplary cycloalkyl groups include, but are not limited to, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl. The cycloalkyl group can be optionally substituted with one or more substituents, preferably 1 to 4 substituents, at any  
30 available and substitutable point of attachment. Exemplary substituents include those groups recited for substituted alkyl.

[0017] The term "aryl" refers to cyclic aromatic hydrocarbon groups having from 1 to 2 aromatic rings, such as, for example, phenyl, biphenyl, or naphthyl. When the aryl group contains two aromatic rings (*e.g.*, bicyclic, etc.), the aromatic rings may be joined at a single point (*e.g.*, biphenyl) or fused (*e.g.*, naphthyl and phenanthrenyl).

5 The aryl group can be optionally substituted with one or more substituents, preferably 1 to 5 substituents, at any available and substitutable ring position, or where valence allows on any rings fused or attached thereto. Exemplary substituents include alkyl and those groups recited for substituted alkyl.

[0018] The terms "heterocycle", "heterocyclic" and "heterocyclo" refer to fully  
10 saturated, partially saturated, or fully unsaturated, aromatic (*i.e.*, "heteroaryl") or nonaromatic cyclic groups that are, for example, 3 to 7 membered monocyclic or 7 to 11 membered bicyclic ring systems having at least one heteroatom in at least one carbon atom-containing ring. Each ring of the heterocycle, heterocyclic, or heterocyclo containing a heteroatom may have 1, 2, 3, or 4 heteroatoms selected from  
15 N, O, and/or S, where the N and/or S heteroatom(s) may optionally be oxidized and the N heteroatom(s) may optionally be quaternized. A heterocycle, heterocyclic, or heterocyclo may be attached to the remainder of the molecule at any heteroatom or carbon atom of the ring or ring system. The heterocycle, heterocyclic, or heterocyclo group can be substituted at any available point of attachment with at least one  
20 substituent, preferably 1 to 4 substituents, selected from alkyl and those recited for substituted alkyl.

[0019] Exemplary monocyclic heterocycles, heterocyclics, or heterocyclos include, but are not limited to, for example, ethylene oxide; azetidiny; pyrrolidiny; pyrrolyl; pyrazolyl; oxetanyl; pyrazolinyl; imidazolyl; imidazolinyl; imidazolidinyl; oxazolyl; oxazolidinyl; isoxazolinyl; isoxazolyl; thiazolyl; thiadiazolyl; thiazolidinyl; isothiazolyl; isothiazolidinyl; furyl; tetrahydrofuryl; thienyl; oxadiazolyl; piperidiny; piperazinyl; 2-oxopiperazinyl; 2-oxopiperidiny; 2-oxopyrrolodiny; 2-oxoazepiny; azepiny; hexahydrodiazepiny; 4-piperidonyl; pyridyl; pyraziny; pyrimidinyl; pyridazinyl; triazinyl; triazolyl; tetrazolyl; tetrahydropyranyl; morpholinyl; thiamorpholinyl; thiamorpholinyl sulfoxide; thiamorpholinyl sulfone; 1,3-dioxolane; and tetrahydro-1,1-dioxothienyl.  
30

[0020] Exemplary bicyclic heterocycles, heterocyclics, or heterocyclos include, but are not limited to, for example, indolyl; isoindolyl; benzothiazolyl; benzodioxolyl; benzoxazolyl; benzoxadiazolyl; benzothienyl; quinuclidinyl; quinolinyl; tetrahydroisoquinolinyl; isoquinolinyl; benzimidazolyl; benzopyranyl; indolizinyl; 5 benzofuryl; benzofurazanyl; chromonyl; coumarinyl; benzopyranyl; cinnolinyl; quinoxalinyl; indazolyl; pyrrolopyridyl; furopyridinyl, such as, for example, furo[2,3-c]pyridinyl, furo[3,2-b]pyridinyl, and furo[2,3-b]pyridinyl; dihydrobenzodioxinyl; dihydrodioxidobenzothiophenyl; dihydroisoindolyl; dihydroindolyl; dihydroquinolinyl; dihydroquinazolinyl, such as, for example, 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolinyl; triazinylazepinyl; and tetrahydroquinolinyl. 10

[0021] The phrase “therapeutically effective” is intended to qualify the amount of each agent, which will achieve the goal of improvement in disorder severity and the frequency of incidence over treatment of each agent by itself, while avoiding adverse side-effects typically associated with alternative therapies. For example, effective 15 anticancer agents prolong the survivability of the patient, inhibit the rapidly proliferating cell growth associated with the neoplasm, or effect a regression of the neoplasm.

[0022] The compounds of Formula (I) form salts which are also within the scope of this invention. The term “salt(s)” as employed herein, denotes acidic and/or basic 20 salts formed with inorganic and/or organic acids and bases. In addition, when a compound of Formula (I) contains both a basic moiety, such as but not limited to a pyridinyl group, and an acidic moiety such as but not limited to a dihydrogen phosphate group, zwitterions (“inner salts”) may be formed and are included within the term “salt(s)” as used herein. Pharmaceutically acceptable (*i.e.*, non-toxic, 25 physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts are also useful, *e.g.*, in isolation or purification steps which may be employed during preparations. Salts of the compounds of Formula (I) may be formed, for example, by reacting a compound of Formula (I) with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous 30 medium followed by lyophilization.

[0023] The phrase “pharmaceutically acceptable salt(s)” as used herein, unless otherwise indicated, includes salts containing pharmacologically acceptable anions or

cations, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, isonicotinate, acetate, lactate, salicylate, citrate, acid citrate, tartrate, pantothenate, bitartrate, ascorbate, succinate, maleate, gentisinate, fumarate, gluconate, glucaronate, mesylate, saccharate, formate, benzoate, glutamate, methanesulfonate, ethanesulfonate, sulfate, benzenesulfonate, *p*-toluenesulfonate and pamoate [*i.e.*, 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)] salts.

[0024] Compounds of Formula (I) form salts that can, for example, be used to isolate and/or purify the compounds of Formula (I). Salt(s) of the Formula (I) compounds can be formed by, for example, reacting a Formula (I) compound with, for example, an equivalent amount of acid or base in a medium that allows the thusly formed salt to, for example, either be precipitated out, or be isolated via lyophilization.

[0025] Exemplary acidic salt(s) that the compounds of Formula (I) can form with inorganic and/or organic acids include, but are not limited to, for example, include acetate, ascorbate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, bitartrate, acid citrate, citrate, ethanesulfonate, formate, fumarate, gentisinate, gluconate, glucaronate, glutamate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, isonicotinate, maleate, mesylate, methanesulfonate, nitrate, pantothenate, phosphate, acid phosphate, saccharate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, *p*-toluenesulfonate, lactate, and pamoate [*i.e.*, 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)] salts. Such salts can be formed in accordance with methods known to a person of ordinary skill in the art.

[0026] Exemplary basic salt(s) that the compounds of Formula (I) can form with inorganic and/or organic bases include, but are not limited to, for example, ammonium salts; alkali metal salts, such as, for example, sodium, lithium and potassium salts; alkaline earth metal salts, such as, for example, calcium and magnesium salts; salts formed with organic bases, such as, for example, benzathines, dicyclohexylamines, 2-amino-2-(hydroxymethyl)propane-1,3-diol (trisamine or tris), hydrabamines (such as, for example, N,N-bis(dehydroabietyl) ethylenediamine), N-methyl-D-glucamines, N-methyl-D-glycamides, and *t*-butyl amines; salts formed with amino acids, such as, for example, arginine and lysine; and salts formed by using agents, such as, for example, lower alkyl halides (*e.g.*, methyl, ethyl, propyl, and

butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g., dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates), long chain halides (e.g., decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides), and aralkyl halides (e.g., benzyl and phenethyl bromides) to quaternize basic nitrogen-containing groups. Such salts can be formed in accordance with methods known to a person of ordinary skill in the art.

[0027] The term “prodrug” as employed herein denotes a compound which, upon administration to a subject, undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield the compound of Formula (II) or a salt thereof. Various forms of prodrug(s) are well known in the art. For examples of such prodrug derivatives, see:

- 10 a) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and *Methods in Enzymology*, Vol. 112, pp. 309-396, edited by K. Widder et al. (Academic Press, 1985);
- b) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, “Design and Application of Prodrugs,” by H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); and
- 15 c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992).

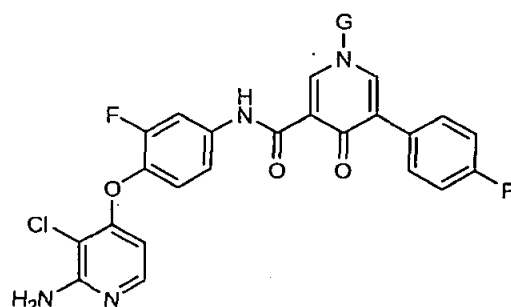
[0028] The phrase “gene amplification,” as used herein means the selective synthesis of a DNA fragment that results in multiple copies of the Met gene or fragment of the chromosome in which Met is encoded.

[0029] The phrase “activated Met mutation” as used herein means a selective change in the DNA sequence of Met resulting in a Met protein that is constitutively (i.e., permanently) phosphorylated.

[0030] The phrase “HGF stimulation,” as used herein means the ability of HGF to bind its cognate receptor (Met) in such a way as to activate the receptor that results in a phenotypic response. In the case of Met, this can be cellular proliferation, motility, differentiation and/or survival.

[0031] The term “patient” as used herein encompasses all mammalian species, including humans, cows, horses, dogs, and cats; and preferably, humans.

30 [0032] In one embodiment, compounds of Formula (I):



(I)

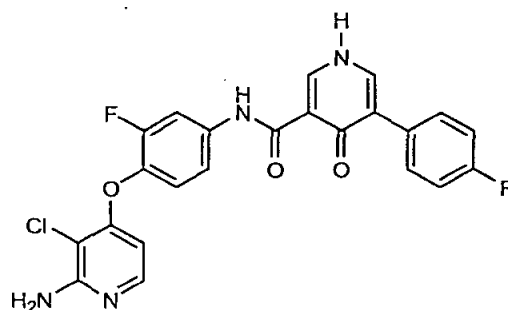
or salts thereof are provided, wherein:

G is H, -CHX-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, or -CHX-OC(=O)Z;

X is H or alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano,  
5 and/or -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

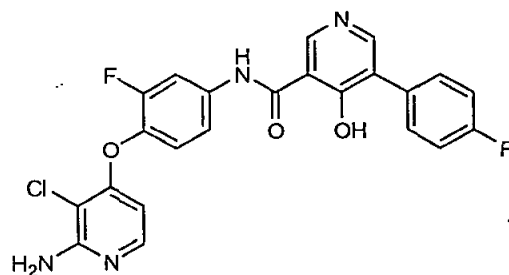
Z is alkyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclo optionally substituted with one or more of alkyl, OH, halogen, cyano, and/or -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; and R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are independently H and/or alkyl.

10 [0033] In one embodiment, the compound of Formula (I) or a salt thereof, is provided wherein G is H. The compound of this embodiment has the structure represented by Formula (II):



(II).

[0034] The compound of Formula (II) may exist in the enol form represented by  
15 the formula below:



(II-enol).

[0035] As used herein, the terms "compound of Formula (II)" and "compound of Formula (I) wherein G is H" refer to the compound of Formula (II) in the keto form, the enol form, or any mixture comprising the keto and the enol forms.

[0036] In another embodiment, the compound of Formula (II) is provided as a salt. Examples of salts of the compound of Formula (II) include, but are not limited to, trifluoroacetic acid and hydrochloric acid salts.

[0037] In one embodiment, compounds of Formula (I) or salts thereof are provided, wherein:

G is  $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$  or  $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$ ;

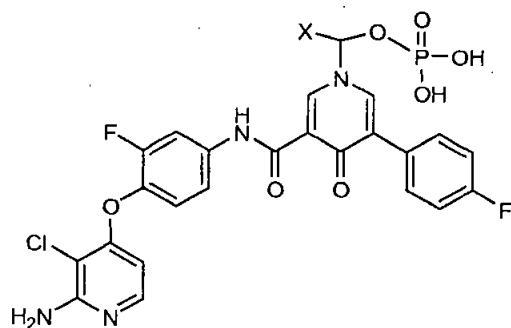
X is H or alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ;

Z is alkyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclo optionally substituted with one or more of alkyl, OH, halogen, cyano, and/or  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ; and

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , and  $\text{R}^4$  are independently H and/or alkyl.

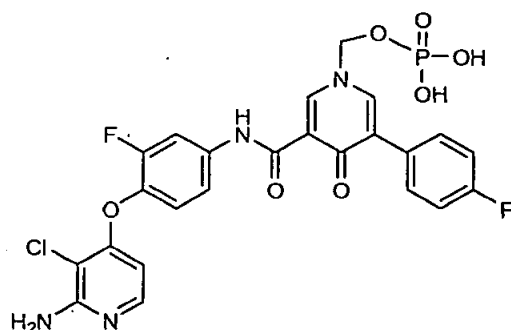
Preferably, X is H or methyl. The compounds or salts thereof of this embodiment are useful as prodrugs of the compound of Formula (II). Upon administration to a mammal, compounds of this embodiment or pharmaceutically acceptable salts thereof, undergo chemical conversion *in vivo* by metabolic or chemical processes to yield the compound of Formula (II).

[0038] In one embodiment, the compounds of Formula (I) or salts thereof, are provided wherein G is  $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ ; X is H or  $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ; and  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  are independently H and/or alkyl. The compounds of this embodiment have the structure of Formula (III):



(III).

[0039] Preferably, X is H, methyl, substituted methyl, ethyl, or substituted ethyl; more preferably, X is H or methyl, and most preferably X is H. The compounds of Formula (III) may be provided as pharmaceutically acceptable salts, for example, ethanolamine, bis-ethanolamine, trisamine, bis-trisamine, or N-methyl-D-glucamine salts. An example of a compound of Formula (III) is the compound of Formula (IIIa):



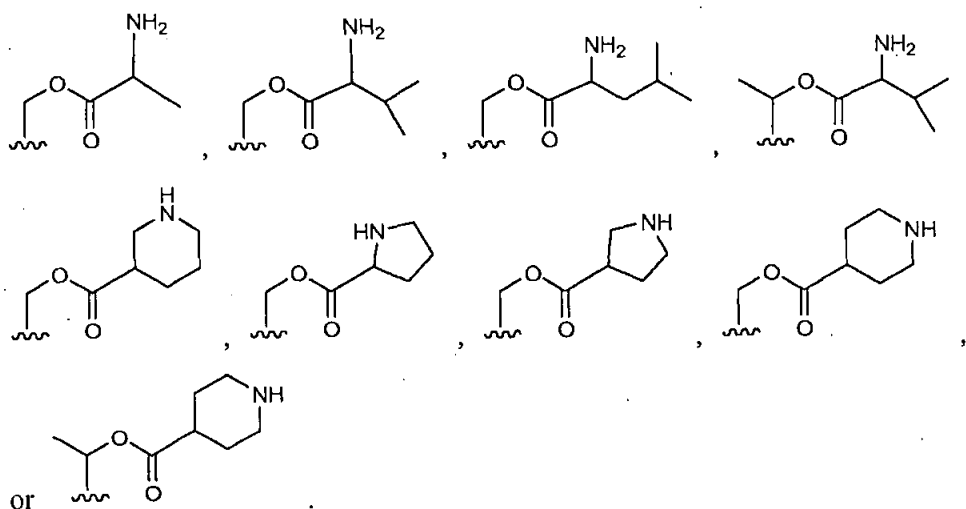
(IIIa),

which may be provided as a salt. Suitable salts of the compound of Formula (IIIa) include, but are not limited to, ethanolamine, bis-ethanolamine, trisamine, and bis-trisamine salts. The compounds of Formula (III) or salts thereof of this embodiment are useful as prodrugs of the compound of Formula (II).

[0040] In one embodiment, the compounds of Formula (I) or salts thereof, are provided wherein: G is -CHX-OC(=O)Z; X is H or alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; Z is alkyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclo optionally substituted with one or more of alkyl, OH, halogen, cyano, and/or -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; and R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are independently H and/or alkyl. Preferably, X is H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, or substituted C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; more preferably, H, methyl, ethyl, substituted methyl, or substituted ethyl; and most preferably, H or methyl.

Preferably, Z is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl, substituted C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl, substituted phenyl, optionally substituted monocyclic or bicyclic heterocyclo. More preferably, Z is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl substituted with -NH<sub>2</sub> or 5- to 6-membered heterocyclo comprising one nitrogen heteroatom, such as pyrrolidinyl and piperidinyl groups. The compounds of Formula (II) or salts thereof of this embodiment are useful as prodrugs of the compound of Formula (II).

[0041] In another embodiment, the compounds of Formula (I) or salts thereof, are provided wherein G is:



The compounds of this embodiment may be provided as salts. The compounds or  
 5 salts thereof of this embodiment are useful as prodrugs of the compound of Formula (II).

[0042] In one embodiment, a compound of Formula (I) or a salt thereof is provided said compound is:

- 10 *N*-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide (1);  
 (3-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl dihydrogen phosphate (2);  
 (S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-  
 15 fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl 2-aminopropanoate (3);  
 (S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl 2-amino-3-methylbutanoate (4);  
 (S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl 2-amino-4-methylpentanoate (5);  
 20 (3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl piperidine-3-carboxylate (6);  
 (S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl pyrrolidine-2-carboxylate (7);  
 (S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-  
 25 fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl pyrrolidine-3-carboxylate (8);

(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl piperidine-4-carboxylate (9);

1-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)ethyl piperidine-4-carboxylate (10);

5 (2S)-1-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)ethyl 2-amino-3-methylbutanoate (11); or

(3-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl 1-methylpiperidine-4-carboxylate (12).

10 [0043] Hepatocyte growth factor (HGF), also known as scatter factor (SF), because of its ability to disrupt colony formation *in vitro*, is a mesenchymally derived cytokine known to induce multiple pleiotropic responses in normal and neoplastic cells (Sonnenberg et al., *J. Cell Biol.*, 123:223-235 (1993); Matsumato et al., *Crit. Rev. Oncog.*, 3:27-54 (1992); and Stoker et al., *Nature*, 327:239-242 (1987)). These  
15 responses are known to include proliferation in both epithelial and endothelial cells, dissociation of epithelial colonies into individual cells, stimulation of motility (motogenesis) of epithelial cells, cell survival, induction of cellular morphogenesis (Montesano et al., *Cell*, 67:901-908 (1991)), and promotion of invasion (Stella et al., *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 12:1357-1362 (1999) and Stuart et al., *Int. J. Exp. Path.*,  
20 81:17-30 (2000)), all critical processes underlying metastasis. HGF has also been reported to promote angiogenesis (Bussolino et al., *J. Cell Biol.*, 119:629-641 (1992)). In addition, HGF plays a critical role in tissue regeneration, wound healing, and normal embryonic processes, all of which are dependent on both cell motility and proliferation.

25 [0044] HGF initiates these physiological processes through high affinity binding to its cognate receptor, the Met protein tyrosine kinase receptor, an identified protooncogene (Park et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84:6379-6383 (1987) and Bottaro et al., *Science*, 251:802-804 (1991)). The mature form of Met consists of a highly glycosylated external  $\alpha$ -subunit as well as a  $\beta$ -subunit with a large  
30 extracellular domain, a transmembrane segment and a cytoplasmic tyrosine kinase domain. Ligand engagement induces Met dimerization that results in an autophosphorylated activated receptor. Activation of Met promotes signal

- transduction cascades as defined by transphosphorylation of key cytoplasmic tyrosine residues responsible for recruiting multiple effector proteins (Furge et al., *Oncogene*, 19:5582-5589 (2000)). These include the p85 subunit of the PI3-kinase, phospholipase C $\gamma$  (Gaul et al., *Oncogene*, 19:1509-1518 (2000)), Grb2 and Shc
- 5 adaptor proteins, the protein phosphatase SHP2 and Gab1. The latter adapter has emerged as the major downstream docking molecule that becomes tyrosine phosphorylated in response to ligand occupancy (Schaeper et al., *J. Cell Biol.*, 149:1419-1432 (2000); Bardelli et al., *Oncogene*, 18:1139-1146 (1999) and Sachs et al., *J. Cell Biol.*, 150:1375-1384 (2000)). Activation of other signaling molecules has
- 10 been reported in HGF stimulated cells, most notably Ras, MAP kinases, STATs, ERK-1, -2 and FAK (Tanimura et al., *Oncogene* 17:57-65 (1998); Lai et al., *J. Biol. Chem.*, 275:7474-7480 (2000) and Furge et al., *Oncogene*, 19:5582-5589 (2000)). The role of many of these signaling molecules has been well established in cell proliferation.
- 15 [0045] Met, also referred to as hepatocyte growth factor receptor (HGFR), is expressed predominantly in epithelial cells but has also been identified in endothelial cells, myoblasts, hematopoietic cells and motor neurons. Overexpression of HGF and activation of Met has been associated with the onset and progression in a number of different tumor types as well as in the promotion of metastatic disease. Initial
- 20 evidence linking Met to cancer has been supported by the identification of kinase domain missense mutations, which predisposes individuals to papillary renal carcinomas (PRC) and hepatocellular carcinomas (HCC) (Lubensky et al., *Amer. J. Pathology*, 155:517-526 (1999)). Mutated forms of Met have also been identified in ovarian cancer, childhood HCC, gastric carcinoma, head and neck squamous cell
- 25 carcinoma, non-small cell lung carcinoma, colorectal metastasis (Christensen et al., *Cancer Res.*, 63:7345-7355 (2003); Lee et al., *Oncogene*, 19:4947-4953 (2000) and Drenzo et al., *Clin. Cancer Res.*, 1:147-154 (1995)). In addition, further evidence supporting the role of the Met in cancer is based on the overexpression of HGF and Met receptor in various tumors including thyroid, ovarian and pancreatic carcinomas.
- 30 It has also been demonstrated to be amplified in liver metastases of colorectal carcinomas (Rong et al., *Cancer Res.*, 55:1963-1970 (1995); Rong et al., *Cancer Res.*, 53:5355-5360 (1993); Kenworthy et al., *Br. J. Cancer*, 66:243-247 (1992) and

- Scarpino et al., *J. Pathology*, 189:570-575 (1999)). TPR-Met (an activated form similar to BCR/Abl in CML) has been described and identified in human gastric carcinoma (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88:4892-4896 (1991)). In patients with invasive breast carcinoma and in a recent study in non small cell lung cancer patients, expression of either the receptor or ligand is a predictor of decreased survival, further linking Met to tumor progression (Camp et al., *Cancer*, 86:2259-2265 (1999) and Masuya et al., *Br. J. Cancer*, 90:1555-1562 (2004)). In general, most human tumors and tumor cell lines of mesenchymal origin inappropriately express HGFR and/or HGF.
- 10 [0046] Numerous experimental data support the role of HGF and Met in tumor invasion, growth, survival and progression ultimately leading to metastases. Preclinically, transgenic expression of HGF results in a metastatic phenotype (Takayama et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:701-706 (1997)) and an amplified/overexpressed Met spontaneously transforms NIH-3T3 cells (Cooper et al., 15 *EMBO J.*, 5:2623-2628 (1986)).
- [0047] Biological agents, such as ribozymes, antibodies and antisense RNA targeting either HGF or Met have been shown to inhibit tumorigenesis (Stabile et al., *Gene Therapy*, 11:325-335 (2004); Jiang et al., *Clin. Cancer Res*, 9:4274-4281 (2003) and Genentech US 6,214,344 (2001)). Thus, selective, small molecule kinase 20 modulators targeting Met are expected to have therapeutic potential for the treatment of cancers in which Met receptor activation plays a critical role in the development and progression of primary tumors and secondary metastases. HGF is also known to regulate angiogenesis, a process critical in tumor growth and dissemination. Therefore, there is a potential for this class of modulators to impact angiogenesis-dependent diseases as well that may include among others, diabetic retinopathy, 25 macular degeneration, obesity and inflammatory disease such as rheumatoid arthritis.
- [0048] The compound of Formula (II) is useful for the treatment of cancer, for example, cancers dependent upon Met activation. Met activation is regulated by gene amplification, an activated Met mutation and/or HGF stimulation. Thus, the 30 treatment comprises administering to the patient the compound of Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof. It has been found that the compound of Formula (II) is especially useful for treating cancer because of increased

potency over known Met kinase inhibitors. Further, the compound of Formula (II) is especially useful for treating cancer because it also has activity as a VEGFR (vascular endometrial growth factor receptor) inhibitor, such as a VEGFR-2 inhibitor.

[0049] In one embodiment, a method is provided for treating cancer comprising  
5 administering to a mammal in need thereof a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The method of this embodiment can be used to treat a variety of cancers, including, but not limited to, bladder cancer, breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, kidney cancer, liver cancer, lung cancer, ovarian cancer, pancreas/gall bladder cancer, prostate cancer,  
10 thyroid cancer, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, malignant fibrous histiocytoma (MFH), fibrosarcoma, glioblastomas/astrocytomas, melanoma, and mesothelioma. Preferably, the method of this embodiment is used to treat lung cancer, head and neck cancer, gastric cancer, or bladder cancer. Compounds suitable for administration in the method of treatment in this embodiment include prodrugs of the compound of  
15 Formula (II), such as compounds of Formula (I) in which G is  $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$  or  $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$ ; X is H or alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ; Z is alkyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclo optionally substituted with one or more of alkyl, OH, halogen, cyano, and/or  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ; and  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , and  $\text{R}^4$  are independently H and/or alkyl. Preferably, X is H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ alkyl, or  
20 substituted  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ alkyl; more preferably, H, methyl, ethyl, substituted methyl, or substituted ethyl; and most preferably, H or methyl. Preferably, the mammal is a human.

[0050] In one embodiment, a method is provided for treating cancer comprising administering to a mammal in need thereof the compound of Formula (II) or a  
25 pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof. For example, a therapeutically effective amount of the compound of Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof may be administered in this method. The method of this embodiment can be used to treat a variety of cancers, including, but not limited to, bladder cancer, breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, head and neck cancer,  
30 kidney cancer, liver cancer, lung cancer, ovarian cancer, pancreas/gall bladder cancer, prostate cancer, thyroid cancer, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, MFH/fibrosarcoma, melanoma, mesothelioma, and glioblastomas/astrocytomas.

Preferably, the method of this embodiment is used to treat lung cancer, head and neck cancer, gastric cancer, or bladder cancer. Preferably, the mammal is a human.

[0051] In one embodiment, a method is provided for treating cancer comprising administering to a mammal in need thereof one of more prodrugs of the compound of Formula (II) or pharmaceutically acceptable salts of said prodrugs. For example, the method may be used to administer a therapeutically effective amount of one or more prodrugs of the compound of Formula (II) or pharmaceutically acceptable salts of said prodrugs. After administration to the mammal, the one or more prodrugs of the compound of Formula (II) undergo chemical conversion *in vivo* by metabolic or chemical processes to yield the compound of Formula (II). A therapeutically effective amount of one or more prodrugs refers to the amount(s) of administered prodrug(s) needed to provide a therapeutically effective amount of the compound of Formula (II) *in vivo*. Preferably, one prodrug is administered in the method of this embodiment. More preferably, a therapeutically effective amount of one prodrug is administered in the method of this embodiment. Suitable prodrugs include compounds of Formula (I) in which G is -CHX-OP(=O)(OH)<sub>2</sub> or -CHX-OC(=O)Z; X is H or alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; and Z is alkyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclo optionally substituted with one or more of alkyl, OH, halogen, cyano, and/or -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; and R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are independently H and/or alkyl. Preferably, X is H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, or substituted C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; more preferably, H, methyl, ethyl, substituted methyl, or substituted ethyl; and most preferably, H or methyl. The method of this embodiment can be used to treat a variety of cancers, including, but not limited to, bladder cancer, breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, kidney cancer, liver cancer, lung cancer, ovarian cancer, pancreas/gall bladder cancer, prostate cancer, thyroid cancer, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, MFH/fibrosarcoma, glioblastomas/astrocytomas, melanoma, and mesothelioma. Preferably, the method of this embodiment is used to treat lung cancer, head and neck cancer, gastric cancer, or bladder cancer. Preferably, the mammal is a human.

[0052] In one embodiment, a method is provided for treating cancer comprising administering to a mammal in need thereof the compound of Formula (IIIa) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of Formula (IIIa) is a

prodrug of the compound of Formula (II). In the present method, a therapeutically acceptable amount of the compound of Formula (IIIa) or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be administered. A therapeutically effective amount of the compound of Formula (IIIa) refers to the amount of the administered prodrug  
5 needed to provide a therapeutically effective amount of the compound of Formula (II) *in vivo*. The method of this embodiment can be used to treat a variety of cancers, including, but not limited to, bladder cancer, breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, kidney cancer, liver cancer, lung cancer, ovarian cancer, pancreas/gall bladder cancer, prostate cancer, thyroid cancer, osteosarcoma,  
10 rhabdomyosarcoma, MFH/fibrosarcoma, glioblastomas/astrocytomas, melanoma, and mesothelioma. Preferably, the method of this embodiment is used to treat lung cancer, head and neck cancer, gastric cancer, or bladder cancer. Preferably, the mammal is a human. Pharmaceutically acceptable salts of the compound of Formula (IIIa) useful in the method of this embodiment include the bis-ethanolamine salt and  
15 the bis-trisamine salt.

[0053] In one embodiment, the use of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of cancer is provided. Preferably, in the present embodiment, the cancer  
20 subject to treatment is bladder cancer, breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, kidney cancer, liver cancer, lung cancer, ovarian cancer, pancreas/gall bladder cancer, prostate cancer, thyroid cancer, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, melanoma, glioblastomas/astrocytomas, MFH/fibrosarcoma, or mesothelioma.

[0054] In one embodiment, a method is provided for treating cancer in a mammal  
25 wherein the cancer is dependent upon Met activation, wherein the Met activation is regulated by gene amplification, an activated Met mutation and/or HGF stimulation, comprising administering to the patient a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The method of this embodiment can be  
30 used to treat a variety of cancers, including, but not limited to, bladder cancer, breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, kidney cancer, liver cancer, lung cancer, ovarian cancer, pancreas/gall bladder cancer, prostate cancer, thyroid cancer, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, MFH/fibrosarcoma, melanoma,

- mesothelioma, and glioblastomas/astrocytomas. Preferably, the method of this embodiment is used to treat lung cancer, head and neck cancer, gastric cancer, or bladder cancer. Compounds suitable for administration in the method of treatment in this embodiment include prodrugs of the compound of Formula (II), such as
- 5 compounds of Formula (I) in which G is  $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$  or  $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$ ; X is H or alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ; and Z is alkyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclo optionally substituted with one or more of alkyl, OH, halogen, cyano, and/or  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ; and  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , and  $\text{R}^4$  are independently H and/or alkyl. Preferably, X is H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ alkyl, or substituted
- 10  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ alkyl; more preferably, H, methyl, ethyl, substituted methyl, or substituted ethyl; and most preferably, H or methyl. Preferably, the mammal is a human. Preferably, a therapeutically effective amount of the compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered in the method of this embodiment.
- 15 **[0055]** In one embodiment, a method is provided for treating cancer in a mammal wherein the cancer is dependent upon Met activation, wherein the Met activation is regulated by gene amplification, an activated Met mutation and/or HGF stimulation, comprising administering to the patient a compound of Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof. The method of this embodiment
- 20 can be used to treat a variety of cancers, including, but not limited to, bladder cancer, breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, kidney cancer, liver cancer, lung cancer, ovarian cancer, pancreas/gall bladder cancer, prostate cancer, thyroid cancer, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, MFH/fibrosarcoma, glioblastomas/astrocytomas, melanoma, and mesothelioma. Preferably, the method of
- 25 this embodiment is used to treat lung cancer, head and neck cancer, gastric cancer, or bladder cancer. Preferably, the mammal is a human. Preferably, a therapeutically effective amount of the compound of Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof is administered in the method of this embodiment.
- [0056]** In one embodiment, a method is provided for treating cancer in a mammal
- 30 wherein the cancer is dependent upon Met activation, wherein the Met activation is regulated by gene amplification, an activated Met mutation and/or HGF stimulation, comprising administering to the patient one or more prodrugs of the compound of

Formula (II) or salts of said prodrugs . After administration to the mammal, the one or more prodrugs of the compound of Formula (II) undergo chemical conversion *in vivo* by metabolic or chemical processes to yield the compound of Formula (II). A therapeutically effective amount of one or more prodrugs refers to the amount(s) of administered prodrug(s) needed to provide a therapeutically effective amount of the compound of Formula (II) *in vivo*. Preferably, one prodrug is administered in a therapeutically effect amount in the method of this embodiment. Suitable prodrugs include compounds of Formula (I) in which G is -CHX-OP(=O)(OH)<sub>2</sub> or -CHX-OC(=O)Z; X is H or alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; and Z is alkyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclo optionally substituted with one or more of alkyl, OH, halogen, cyano, and/or -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; and R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are independently H and/or alkyl. Preferably, X is H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, or substituted C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; more preferably, H, methyl, ethyl, substituted methyl, or substituted ethyl; and most preferably, H or methyl. The method of this embodiment can be used to treat a variety of cancers, including, but not limited to, bladder cancer, breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, kidney cancer, liver cancer, lung cancer, ovarian cancer, pancreas/gall bladder cancer, prostate cancer, thyroid cancer, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, MFH/fibrosarcoma, glioblastomas/astrocytomas, melanoma, and mesothelioma. Preferably, the method of this embodiment is used to treat lung cancer, head and neck cancer, gastric cancer, or bladder cancer. Preferably, the mammal is a human.

[0057] In one embodiment, a method is provided for treating cancer in a mammal wherein the cancer is dependent upon Met activation, wherein the Met activation is regulated by gene amplification, an activated Met mutation and/or HGF stimulation, comprising administering to the patient a compound of Formula (IIIa) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of Formula (IIIa) is a prodrug of the compound of Formula (II). A therapeutically effective amount of the compound of Formula (IIIa) refers to the amount of the administered prodrug needed to provide a therapeutically effective amount of the compound of Formula (II) *in vivo*. Preferably, a therapeutically effective amount of the compound of Formula (IIIa) or a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered. The method of this embodiment can be used to treat a variety of cancers, including, but not limited to,

bladder cancer, breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, kidney cancer, liver cancer, lung cancer, ovarian cancer, pancreas/gall bladder cancer, prostate cancer, thyroid cancer, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, MFH/fibrosarcoma, glioblastomas/astrocytomas, melanoma, and mesothelioma.

- 5 Preferably, the method of this embodiment is used to treat lung cancer, head and neck cancer, gastric cancer, or bladder cancer. Preferably, the mammal is a human.

[0058] In treating cancer, a combination of chemotherapeutic agents and/or other treatments (e.g., radiation therapy) is often advantageous. The second (or third) agent may have the same or different mechanism of action than the primary therapeutic  
10 agent. It may be especially useful to employ cytotoxic drug combinations wherein the two or more drugs being administered act in different manners or in different phases of the cell cycle, and/or where the two or more drugs have nonoverlapping toxicities or side effects, and/or where the drugs being combined each has a demonstrated efficacy in treating the particular disease state manifested by the  
15 patient.

[0059] In one embodiment, a method is provided for treating cancer comprising administering to a mammal in need thereof a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof; and administering one or more additional anticancer agents.

20 [0060] The phrase "additional anticancer agent" refers to a drug selected from any one or more of the following: alkylating agents (including nitrogen mustards, alkyl sulfonates, nitrosoureas, ethylenimine derivatives, and triazenes); anti-angiogenics (including matrix metalloproteinase inhibitors); antimetabolites (including adenosine deaminase inhibitors, folic acid antagonists, purine analogues, and pyrimidine  
25 analogues); antibiotics or antibodies (including monoclonal antibodies, CTLA-4 antibodies, anthracyclines); aromatase inhibitors; cell-cycle response modifiers; enzymes; farnesyl-protein transferase inhibitors; hormonal and antihormonal agents and steroids (including synthetic analogs, glucocorticoids, estrogens/anti-estrogens [e.g., SERMs], androgens/anti-androgens, progestins, progesterone receptor agonists,  
30 and luteinizing hormone-releasing [LHRH] agonists and antagonists); insulin-like growth factor (IGF)/insulin-like growth factor receptor (IGFR) system modulators (including IGFR1 inhibitors); integrin-signaling inhibitors; kinase inhibitors

(including multi-kinase inhibitors and/or inhibitors of Src kinase or Src/abl, cyclin dependent kinase [CDK] inhibitors, panHer, Her-1 and Her-2 antibodies, VEGF inhibitors, including anti-VEGF antibodies, EGFR inhibitors, mitogen-activated protein [MAP] inhibitors, MEK inhibitors, Aurora kinase inhibitors, PDGF inhibitors, 5 and other tyrosine kinase inhibitors or serine /threonine kinase inhibitors; microtubule-disruptor agents, such as ecteinascidins or their analogs and derivatives; microtubule-stabilizing agents such as taxanes, and the naturally-occurring epothilones and their synthetic and semi-synthetic analogs; microtubule-binding, destabilizing agents (including vinca alkaloids); topoisomerase inhibitors; prenyl- 10 protein transferase inhibitors; platinum coordination complexes; signal transduction inhibitors; and other agents used as anti-cancer and cytotoxic agents such as biological response modifiers, growth factors, and immune modulators.

[0061] Accordingly, the compounds of the present invention may be administered in combination with other anti-cancer treatments useful in the treatment of cancer or 15 other proliferative diseases. The invention herein further comprises use of the compound of Formula (I) or pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof in preparing medicaments for the treatment of cancer, and/or it comprises the packaging of the compound of Formula (I) herein together with instructions that the compound be used in combination with other anti-cancer or cytotoxic agents and treatments for 20 the treatment of cancer. The present invention further comprises combinations of the compound of Formula (I) and one or more additional agents in kit form, *e.g.*, where they are packaged together or placed in separate packages to be sold together as a kit, or where they are packaged to be formulated together.

[0062] The compounds of the present invention can be formulated or co- 25 administered with other therapeutic agents that are selected for their particular usefulness in addressing side effects associated with the aforementioned conditions. For example, compounds of the invention may be formulated with agents to prevent nausea, hypersensitivity and gastric irritation, such as antiemetics, and H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> antihistaminics.

30 [0063] Compounds of the present invention may contain one or more additional asymmetric carbon atoms and therefore exist in two or more stereoisomeric forms.

The present invention includes all of the possible individual stereoisomers, the individual tautomeric forms thereof, together with mixtures thereof.

[0064] Separation of diastereoisomers may be achieved by conventional techniques, *e.g.*, by fractional crystallization, chromatography or H.P.L.C. of a stereoisomeric mixture of a compound of the present invention, or a suitable salt or derivative thereof. An individual enantiomer of the compound may also be prepared from a corresponding optically pure intermediate or by resolution, such as by H.P.L.C. of the corresponding racemate using a suitable chiral support or by fractional crystallization of the diastereoisomeric salts formed by reaction of the corresponding racemate with a suitable optically active acid or base, as appropriate.

[0065] Also embraced within this invention is a class of pharmaceutical compositions comprising the compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt and prodrug thereof in association with one or more non-toxic, pharmaceutically-acceptable carriers and/or diluents and/or adjuvants (collectively referred to herein as "carrier" materials) and, if desired, other active ingredients. The compounds of Formula (I) may be administered by any suitable route, preferably in the form of a pharmaceutical composition adapted to such a route, and in a dose effective for the treatment intended. The compounds and compositions of the present invention may, for example, be administered orally, mucosally, or parentally including intravascularly, intravenously, intraperitoneally, subcutaneously, intramuscularly intrasternally and infusion techniques, in dosage unit formulations containing conventional pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants, and vehicles. For example, the pharmaceutical carrier may contain a mixture of mannitol or lactose and microcrystalline cellulose. The mixture may contain additional components such as a lubricating agent, *e.g.*, magnesium stearate and a disintegrating agent such as crospovidone. The carrier mixture may be filled into a gelatin capsule or compressed as a tablet.

[0066] The pharmaceutically active compounds of this invention can be processed in accordance with conventional methods of pharmacy to produce medicinal agents for administration to patients, including humans and other mammals.

[0067] For oral administration, the pharmaceutical composition may be in the form of, for example, a tablet, capsule, suspension or liquid. The pharmaceutical

composition is preferably made in the form of a dosage unit containing a particular amount of the active ingredient. Examples of such dosage units are tablets or capsules. For example, these may contain an amount of active ingredient from about 1 to 2000 mg, preferably from about 1 to 500 mg, more preferably from about 5 to 150 mg. A suitable daily dose for a human or other mammal may vary widely depending on the condition of the patient and other factors, but, once again, can be determined using routine methods.

[0068] The amounts of compounds that are administered and the dosage regimen for treating a disease condition with the compounds and/or compositions of this invention depends on a variety of factors, including the age, weight, sex and medical condition of the subject, the type of disease, the severity of the disease, the route and frequency of administration, and the particular compound employed. Thus, the dosage regimen may vary widely, but can be determined routinely using standard methods. A daily dose of about 0.01 to 1500 mg/kg body weight, preferably between about 0.5 and about 50 mg/kg body weight and most preferably between about 0.1 to 20 mg/kg body weight, may be appropriate. The daily dose can be administered in one to four doses per day.

[0069] For therapeutic purposes, the active compounds of this invention are ordinarily combined with one or more adjuvants appropriate to the indicated route of administration. If administered orally, the compounds may be admixed with lactose, sucrose, starch powder, cellulose esters of alkanolic acids, cellulose alkyl esters, talc, stearic acid, magnesium stearate, magnesium oxide, sodium and calcium salts of phosphoric and sulfuric acids, gelatin, acacia gum, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, and/or polyvinyl alcohol, and then tableted or encapsulated for convenient administration. Such capsules or tablets may contain a controlled-release formulation as may be provided in a dispersion of active compound in hydroxypropylmethyl cellulose.

[0070] The oily phase of the emulsions comprising compounds of Formula (I) may be constituted from known ingredients in a known manner. While the phase may comprise merely an emulsifier, it may comprise a mixture of at least one emulsifier with a fat or an oil or with both a fat and an oil. Preferably, a hydrophilic emulsifier is included together with a lipophilic emulsifier which acts as a stabilizer. It is also

preferred to include both an oil and a fat. Together, the emulsifier(s) with or without stabilizer(s) make-up the so-called emulsifying wax, and the wax together with the oil and fat make up the so-called emulsifying ointment base which forms the oily dispersed phase of the cream formulations. Emulsifiers and emulsion stabilizers  
5 suitable for use in the formulation of the present invention include Tween 60, Span 80, cetostearyl alcohol, myristyl alcohol, glyceryl monostearate, sodium lauryl sulfate, glyceryl distearate alone or with a wax, or other materials well known in the art.

[0071] The choice of suitable oils or fats for the formulation is based on achieving  
10 the desired cosmetic properties, since the solubility of the active compound in most oils likely to be used in pharmaceutical emulsion formulations is very low. Thus, the cream should preferably be a non-greasy, non-staining and washable product with suitable consistency to avoid leakage from tubes or other containers. Straight or branched chain, mono- or dibasic alkyl esters such as di-isoadipate, isocetyl stearate,  
15 propylene glycol diester of coconut fatty acids, isopropyl myristate, decyl oleate, isopropyl palmitate, butyl stearate, 2-ethylhexyl palmitate or a blend of branched chain esters may be used. These may be used alone or in combination depending on the properties required. Alternatively, high melting point lipids such as white soft paraffin and/or liquid paraffin or other mineral oils can be used.

[0072] Formulations for parenteral administration may be in the form of aqueous  
20 or non-aqueous isotonic sterile injection solutions or suspensions. These solutions and suspensions may be prepared from sterile powders or granules using one or more of the carriers or diluents mentioned for use in the formulations for oral administration or by using other suitable dispersing or wetting agents and suspending  
25 agents. The compounds may be dissolved in water, polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, benzyl alcohol, sodium chloride, tragacanth gum, and/or various buffers. Other adjuvants and modes of administration are well and widely known in the pharmaceutical art. The active ingredient may also be administered by injection as a composition with suitable  
30 carriers including saline, dextrose, or water, or with cyclodextrin (*i.e.*, CAPTISOL®), cosolvent solubilization (*i.e.*, propylene glycol) or micellar solubilization (*i.e.*, Tween 80).

[0073] The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution, and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed, including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

[0074] The pharmaceutical compositions may be subjected to conventional pharmaceutical operations such as sterilization and/or may contain conventional adjuvants, such as preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, buffers etc. Tablets and pills can additionally be prepared with enteric coatings. Such compositions may also comprise adjuvants, such as wetting, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

[0075] Pharmaceutical compositions of this invention comprise the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof; and optionally an additional agent selected from a kinase inhibitory agent (small molecule, polypeptide, antibody, etc.), an immunosuppressant, an anticancer agent, an anti-viral agent, antiinflammatory agent, antifungal agent, antibiotic, or an anti-vascular hyperproliferation compound; and any pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant or vehicle. Alternate compositions of this invention comprise a compound of the Formula (I) described herein or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant or vehicle. Such compositions may optionally comprise one or more additional therapeutic agents, including, for example, kinase inhibitory agents (small molecule, polypeptide, antibody, etc.), immunosuppressants, anti-cancer agents, anti-viral agents, antiinflammatory agents, antifungal agents, antibiotics, or anti-vascular hyperproliferation compounds.

[0076] Pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles that may be used in the pharmaceutical compositions of this invention include, but are not limited to, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) such as d-alpha-tocopherol polyethyleneglycol 1000 succinate, surfactants used in pharmaceutical dosage forms such as Tweens or other

similar polymeric delivery matrices, serum proteins, such as human serum albumin, buffer substances such as phosphates, glycine, sorbic acid, potassium sorbate, partial glyceride mixtures of saturated vegetable fatty acids, water, salts or electrolytes, such as protamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, 5 sodium chloride, zinc salts, colloidal silica, magnesium trisilicate, polyvinyl pyrrolidone, cellulose-based substances, polyethylene glycol, sodium carboxymethylcellulose, polyacrylates, waxes, polyethylene-polyoxypropylene-block polymers, polyethylene glycol and wool fat. Cyclodextrins such as alpha-, beta-, and gamma-cyclodextrin, or chemically modified derivatives such as 10 hydroxyalkylcyclodextrins, including 2- and 3-hydroxypropyl-cyclodextrins, or other solubilized derivatives may also be advantageously used to enhance delivery of compounds of the formulae described herein.

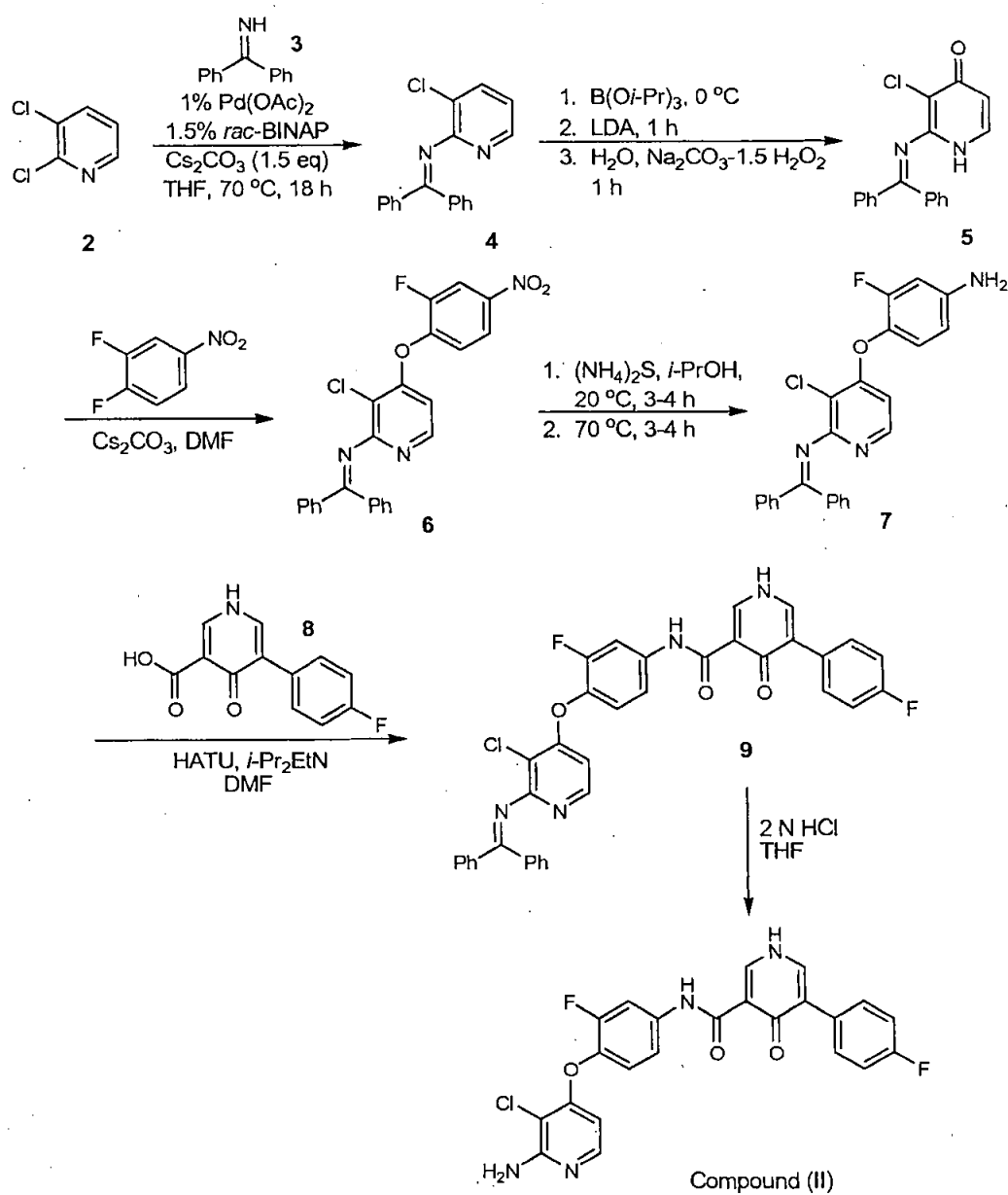
[0077] The compounds of Formula (I) can be prepared according to the following Schemes 1 to 4. The compounds are synthesized readily using synthetic methods 15 known to one skilled in the art. Solvates (*e.g.*, hydrates and salts) of the compounds described are also within the scope of the present invention. Methods of solvation and salt formation are generally known in the art. Accordingly, the compounds and examples of the instant invention may be in the free or hydrate form, and may be obtained by methods exemplified in the following schemes below.

20 [0078] The compound of Formula (II) can be readily prepared using the synthetic sequence outlined in Scheme 1. The reaction of 2,3-dichloropyridine (2) with diphenylmethanimine (3) in the presence of a catalytic amount of palladium (II) acetate, racemic-BINAP (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthylene) and 25 cesium carbonate in THF can furnish the benzophenone imine 4. Metallation-borylation-oxidation of intermediate 4 as denoted in Scheme 1 can provide 3-chloro-2-(diphenylmethyleamino) pyridin-4(1*H*)-one (5), which can then be immediately treated with 1,2-difluoro-4-nitrobenzene and a base, such as cesium carbonate to afford intermediate 6. Chemoselective reduction of the nitro substituent of 30 intermediate 6 with for example, ammonium sulfide in isopropanol, can provide amine 7. Intermediate 7 can then be coupled to 5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid (8) using standard peptide coupling reagents, such

as *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) to obtain intermediate **9**. Acid-catalyzed hydrolysis of imine **9** can then provide the desired Compound (II).

5

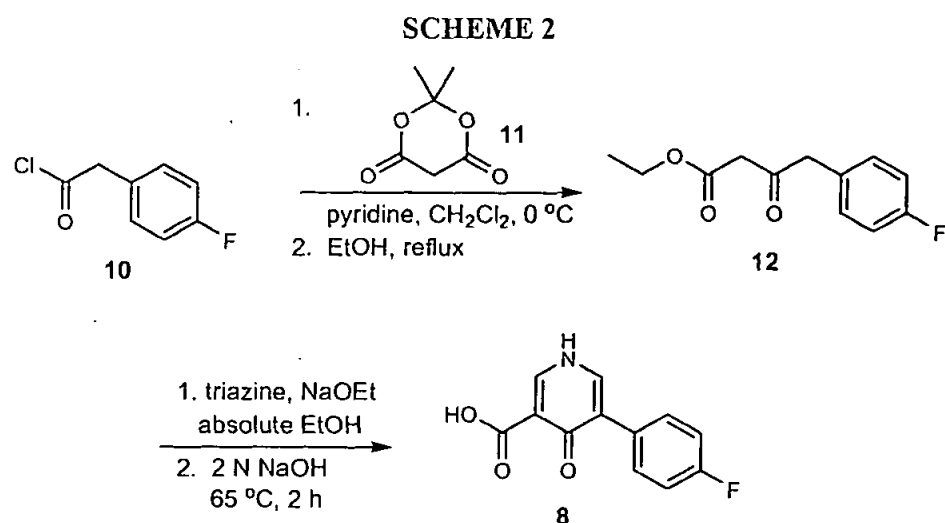
## SCHEME 1



[0079] The intermediate, 5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid (**8**) can be obtained using the chemistry described in Scheme 2. Thus,

2-(4-fluorophenyl)acetyl chloride (**10**) can be treated with 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (Meldrum's acid) in the presence of pyridine and the resulting adduct can be refluxed in ethanol to afford ethyl 4-(4-fluorophenyl)-3-oxobutanoate (**12**).

Treatment of intermediate **12** with triazine and sodium ethoxide in ethanol can furnish the requisite ester intermediate, which can be readily hydrolyzed in the presence of sodium hydroxide at elevated temperature to furnish intermediate **8**.

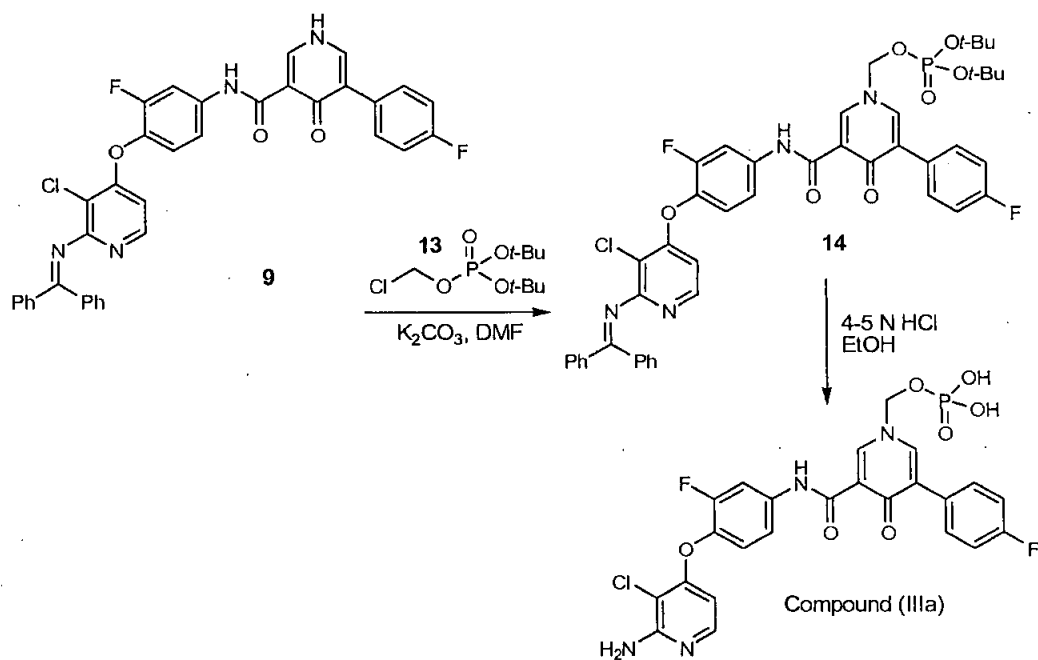


10

[0080] The phosphate prodrug, Compound (IIIa), which involves tethering a phosphate group to the pyridinone nitrogen of Compound (II) via the self-cleavable hydroxymethyl linker, can be prepared using the synthetic route described in Scheme 3. Treatment of intermediate **9** with di-*tert*-butyl chloromethyl phosphate (**13**, see: PCT WO 2005/090367) in the presence of a base, such as potassium carbonate in DMF can provide the protected intermediate **14**. Global deprotection of **14** under acid conditions in ethanol can furnish the desired phosphate prodrug, Compound (IIIa).

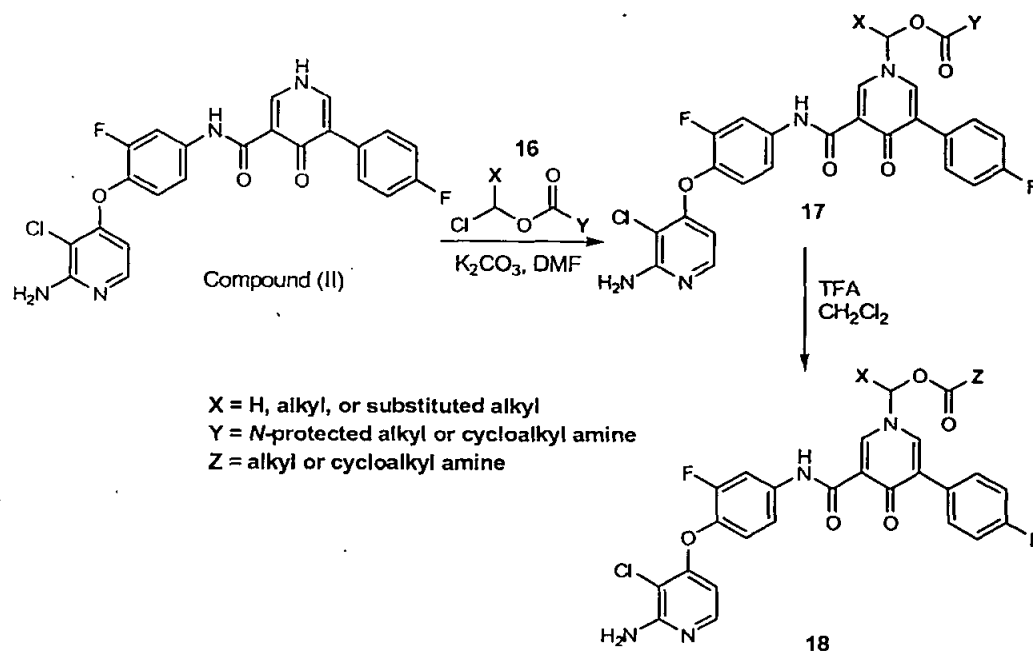
15

## SCHEME 3



- [0081] Amino acids can also be tethered to Compound (II) via the hydroxymethyl
- 5 linker, in a manner similar to that described above using the synthetic sequence illustrated in Scheme 4. The chloromethyl esters 16, derived from the corresponding *N*-protected amino acids (using the procedures described in *Synth. Commun.*, 14:857-864 (1984) and *Synth. Commun.*, 24:767-772 (1994)) can be reacted with Compound (II) in the presence of a base, such as potassium carbonate to afford intermediate 17.
- 10 Removal of the nitrogen protecting group, in this case a Boc (*t*-butyl carbamate) group, under acid conditions can furnish the desired amino acid ester prodrug 18.

## SCHEME 4



## EXAMPLES

5 [0082] The invention is further defined in the following Examples. It should be understood that the Examples are given by way of illustration only. From the above discussion and the Examples, one skilled in the art can ascertain the essential characteristics of the invention, and without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications to adapt the invention to various uses and conditions. As a result, the invention is not limited by the illustrative
 10 examples set forth herein below, but rather defined by the claims appended thereto.

[0083] All reactions were carried out with continuous magnetic stirring under an atmosphere of dry nitrogen or argon. All evaporations and concentrations were carried out on a rotary evaporator under reduced pressure. Commercial reagents were
 15 used as received without additional purification. Solvents were commercial anhydrous grades and were used without further drying or purification. Flash chromatography was performed using silica gel (EMerck Kieselgel 60, 0.040-0.060 mm).

[0084] Analytical Reverse Phase (RP) HPLC was performed using a Phenomenex
 20 Luna C18 S5 4.6 mm  $\times$  50 mm column or a YMC S5 ODS 4.6  $\times$  50 mm column. In

each case a 4 min linear gradient (from 100% A: 0% B to 0% A: 100 % B) was used with the following mobile phase system: A = 90% H<sub>2</sub>O/MeOH + 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; B = 90% MeOH/H<sub>2</sub>O + 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> at flow rate = 4 mL/min and detection at 220 nm.

[0085] Preparative Reverse Phase (RP) HPLC was performed with a linear gradient elution using 10% methanol, 90% water, 0.1% TFA (solvent A) and 90% methanol, 10% water, 0.1% TFA (solvent B) and detection at 220 nm on one of the following columns: A - Shimadzu S5 ODS-VP 20 × 100 mm column with a flow rate of 20 mL/min; B - YMC S5 ODS 30 × 100 mm column with a flow rate of 20 mL/min; C - Phenomenex 30 × 250 mm column with a flow rate of 10 mL/min; D - YMC S5 ODS 20 × 250 mm column with a flow rate of 10 mL/min; E - YMC S10 ODS 50 × 500 mm column with a flow rate of 50 mL/min; or F - YMC S10 ODS 30 × 500 mm column with a flow rate of 20 mL/min.

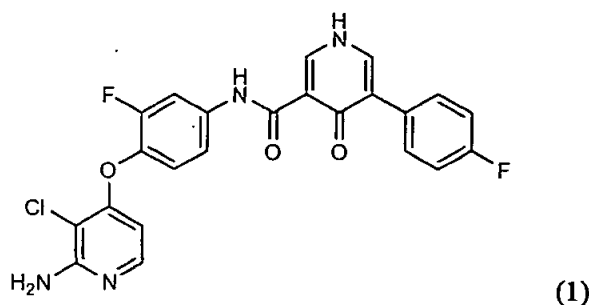
[0086] The final product was characterized by <sup>1</sup>H NMR, RP HPLC, electrospray ionization (ESI MS) or atmospheric pressure ionization (API MS) mass spectrometry. <sup>1</sup>H NMR spectra were obtained on either a 400 MHz Bruker or a 500 MHz JEOL instrument. Field strengths are expressed in units of δ (parts per million, ppm) relative to the solvent peaks, and peak multiplicities are designated as follows: s, singlet; d, doublet; dd, doublet of doublets; dm, doublet of multiplets; t, triplet; q, quartet; br s, broad singlet; m, multiplet.

[0087] The following abbreviations are used for commonly used reagents: Boc or BOC: *t*-butyl carbamate; Fmoc: 9*H*-fluorenylmethyl carbamate; TEA: triethylamine; NMM: *N*-methylmorpholine; Ms: methanesulfonyl; DIEA or DIPEA: diisopropylethylamine or Hunig's base; NMP: *N*-methylpyrrolidinone; BOP reagent: benzotriazol-1-yloxytris(trimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate; DCC: 1,3-dicyclohexylcarbodiimide; EDCI: 1-(dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride; RT or rt: room temperature; t<sub>R</sub>: retention time; h: hour(s); min: minute(s); PyBroP: bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate; HATU: *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate; TBTU: *O*-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate; DMAP: 4-*N,N*-dimethylaminopyridine; HOBt or HOBt: hydroxybenzotriazole; Na(OAc)<sub>3</sub>BH: sodium triacetoxyborohydride; HOAc: acetic acid; TFA: trifluoroacetic acid; LiHMDS: lithium bis(trimethylsilyl)amide; DMSO: dimethyl

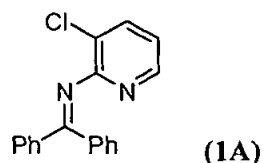
sulfoxide; MeCN: acetonitrile; MeOH: methanol; EtOAc: ethyl acetate; DMF:  
 dimethyl formamide; THF: tetrahydrofuran; DCE: 1,2-dichloroethane; Et<sub>2</sub>O: diethyl  
 ether; DCM: dichloromethane or methylene chloride; *m*-CPBA: 4-  
 chloroperoxybenzoic acid; racemic-BINAP: 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-  
 5 binaphthylene.

### EXAMPLE 1

*N*-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-  
 oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide

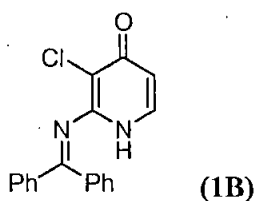


**Preparation 1A: 3-Chloro-*N*-(diphenylmethylene)pyridin-2-amine**



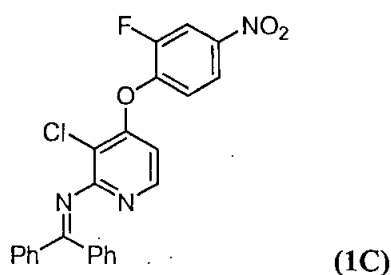
[0088] 2,3-Dichloropyridine (105.00 g, 710 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.98 g, 17.74  
 15 mmol), *rac*-BINAP (16.57 g, 26.61 mmol), cesium carbonate (346.76 g, 1065 mmol),  
 THF (1.05 L), and benzophenone imine (124.67 mL, 745 mmol) were added to a 2 L  
 CHEMGLASS® Reactor fitted with a mechanical stirrer and reflux condenser. The  
 mixture was heated to reflux with stirring for 18 h. The material was filtered, washed  
 with THF (100 mL). The resulting filtrate was concentrated *in vacuo* to 1/3 volume  
 20 and used without further purification. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.79 (dd, 1 H, *J* = 4.6, 7.6  
 Hz), 7.19-7.60 (m, 9 H), 7.79-7.95 (m, 2 H), 8.16 (dd, 1 H, *J* = 1.5, 5.1 Hz);  
 MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 293.1 (*M* + H)<sup>+</sup>.

**Preparation 1B: 3-Chloro-2-(diphenylmethyleneamino)pyridin-4(1*H*)-one**



**[0089]** To a 4-L CHEMGLASS® reactor (fitted with addition funnel, nitrogen blanket) was added: crude 3-chloro-*N*-(diphenylmethylene)pyridin-2-amine and triisopropyl borate (196.38 mL, 852 mmol). The resulting solution was cooled to 0°C. In a separate reactor was added diisopropylamine (169.78 mL, 1207 mmol) and THF (1.05 L). This solution was cooled to 0°C and *n*-butyl lithium (683.22 mL, 923 mmol) was added slowly. After stirring at 0°C, this solution was added slowly to the first solution. The reaction mixture was stirred for 30 min without the cooling bath (HPLC indicated consumption of starting material). Water (1.05 L) was added to the mixture, followed by the addition of sodium percarbonate (336.34 g, 1065 mmol) in one portion. This mixture was allowed to stir at 20°C for 1 h. A saturated solution of NaHSO<sub>3</sub> (~1 L) was added slowly. The aqueous layer was removed and DMF (840.00 mL) was added to the organic layer and the THF was distilled off (solvent swap from THF to DMF). The DMF was used without further purification. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.02 (d, 1 H, *J* = 7.1 Hz), 7.10 (d, 1 H, *J* = 7.1 Hz), 7.20-7.80 (m, 10 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 309.07 (*M* + H)<sup>+</sup>.

**Preparation 1C: 3-Chloro-*N*-(diphenylmethylene)-4-(2-fluoro-4-nitrophenoxy)pyridin-2-amine**

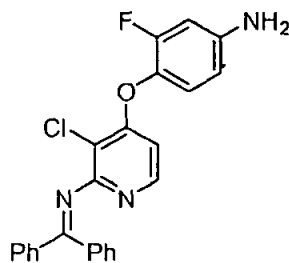


**[0090]** To a 2-L CHEMGLASS® reactor was added the crude 3-chloro-2-(diphenylmethyleneamino)pyridin-4(1*H*)-one (from above, now in DMF) and cesium carbonate (300.52 g, 923 mmol) followed by the addition of 3,4-difluoronitrobenzene (118.15 mL, 1065 mmol). The mixture was heated to approximately 90°C with



stirring for 2 h. The mixture was cooled to 25°C with stirring for 10 min. To this solution was added water (1 L). The mixture was extracted with EtOAc (1 L) and the aqueous phase was discarded. The organics were concentrated to afford an oil. The oil was dissolved into EtOH (200 mL) (heating sometimes required). After the solution was allowed to stand at 25°C for 4 h, a solid was collected by filtration to afford 3-chloro-*N*-(diphenylmethylene)-4-(2-fluoro-4-nitrophenoxy)pyridin-2-amine (104.00 g; 32.73% yield) as a yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.52 (d, 1 H, *J* = 5.6 Hz), 6.80 (dd, 1 H, *J* = 8.1, 9.1 Hz), 7.21-7.60 (m, 8 H), 7.78-7.95 (m, 2 H), 8.00 (m, 1 H), 8.11 (dd, 1 H, *J* = 2.5, 9.6 Hz), 8.17 (d, 1 H, *J* = 5.6 Hz); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 448.01 (M + H)<sup>+</sup>.

**Preparation 1D: 4-(4-Amino-2-fluorophenoxy)-3-chloro-*N*-(diphenylmethylene)pyridin-2-amine**

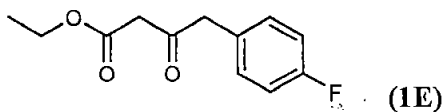


[0091] The following materials were added to a 2-L CHEMGLASS® reactor: 3-chloro-*N*-(diphenylmethylene)-4-(2-fluoro-4-nitrophenoxy)pyridin-2-amine (110.00 g, 221 mmol), isopropyl alcohol (990.00 mL), ammonium sulfide (~40% in water, 297.00 mL, 2324 mmol). The mixture was allowed to stir at 20°C for 3-4 h. 3-Chloro-*N*-(diphenylmethylene)-4-(2-fluoro-4-nitrophenoxy)pyridin-2-amine was not detected by HPLC analysis. The reaction mixture was heated to 70°C and allowed to stir for 3-4 h. Once the reaction was complete, water (14 mL/g•LR) was added. The reaction mixture was cooled to 20°C (reaction temp) over 1 h. Upon cooling a solid precipitated and was filtered off and washed with water (12.5 mL/g•LR), followed by heptane:MTBE (4:1; 5 mL/g•LR). After LOD (~25%), 95.3 g of crude 4-(4-amino-2-fluorophenoxy)-3-chloro-*N*-(diphenylmethylene)pyridin-2-amine (90AP) was obtained. The crude 4-(4-amino-2-fluorophenoxy)-3-chloro-*N*-(diphenylmethylene)pyridin-2-amine was dissolved into *n*-BuOAc (7 mL/g•LR) by

heating to approximately 85°C. At 85°C, heptane (7 mL/g•LR) was added dropwise until the solution became cloudy. The solution was then allowed to cool to 20°C with stirring. Once at 20°C, the slurry was aged for 8 h. The solid was filtered, washed with heptane (5 mL/g•LR), and then dried overnight in a vacuum oven at 60°C to afford 4-(4-amino-2-fluorophenoxy)-3-chloro-*N*-(diphenylmethylene)pyridin-2-amine (62.53 g; 67.69% yield) as a faint yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.23 (dd, 1 H, *J* = 1.0, 5.6 Hz), 6.43 (m, 1 H), 6.49 (dd, 1 H, *J* = 2.5, 12.1 Hz), 6.92 (t, 1 H, *J* = 8.6 Hz), 7.25-7.60 (m, 8 H), 7.87 (m, 2 H), 7.95 (d, 1 H, *J* = 6.1 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 418.6 (M + H)<sup>+</sup>.

10

**Preparation 1E: Ethyl 4-(4-fluorophenyl)-3-oxobutanoate**

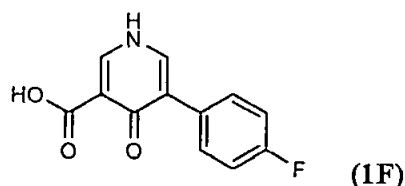


[0092] To a solution of 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (Meldrum's acid, 8.0 g, 56 mmol) dissolved in anhydrous methylene chloride (100 mL) and pyridine (11 mL), at 0°C under nitrogen atmosphere, was slowly added 2-(4-fluorophenyl)acetyl chloride (7.6 mL, 9.6 g, 56 mmol). The red solution was stirred at 0°C for 1.5 h. The reaction mixture was treated with 1 N HCl (13 mL) and diluted with methylene chloride (200 mL). The layers were separated and the organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride, dried and concentrated *in vacuo* to give 5-(2-(4-fluorophenyl)acetyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione. The crude intermediate was suspended in absolute ethanol (150 mL) and the resulting mixture was refluxed for 4 hours. The solvent was then removed *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, 230-400 mesh, 8:1 hexane-ethyl acetate gradient elution) to afford the desired product (4.6 g, 37%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23-7.15 (m, 2 H), 7.05-6.98 (m, 2 H), 4.18 (q, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 3.81 (s, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 1.26 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 225 (M+H)<sup>+</sup>.

20

25

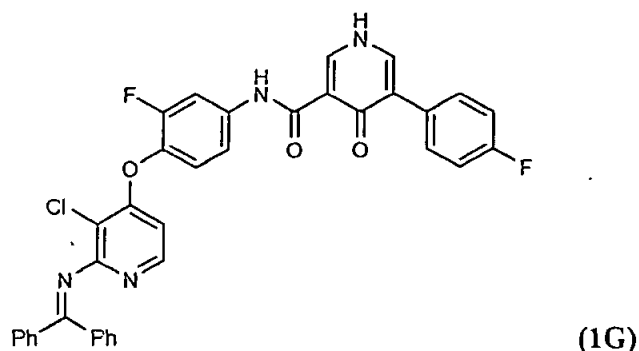
**Preparation 1F: 5-(4-Fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid**



[0093] To a solution of ethyl 4-(4-fluorophenyl)-3-oxobutanoate (4.6 g, 21 mmol) in absolute ethanol (45 mL) was added NaOEt solution (21% NaOEt solution in EtOH, 7.7 mL) and triazine (1.67 g, 21 mmol). The resulting mixture was heated to 85°C for 1.5 h, cooled to room temperature and treated with an additional portion of triazine (0.08g, 1 mmol) and NaOEt solution (21% NaOEt solution in EtOH, 0.4 mL). The reaction mixture was heated for an additional hour and concentrated *in vacuo*. The residue was treated with 1N HCl until the pH of the reaction was about 2. The precipitate was collected to give the desired ester intermediate, ethyl 5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (4.5 g, 83%) as a yellow solid. MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 262 (M+H)<sup>+</sup>.

[0094] The above ester (1.0 g, 3.8 mmol) was dissolved in 2N NaOH (20 mL) and heated to 65°C for 2 h. The resulting clear mixture was cooled to ambient temperature and the solids were filtered off. The filtrate was then acidified with 1N HCl to pH = 1 and the resulting yellow precipitate was collected as the desired product (0.73 g, 82%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.52 (br s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.99–7.96 (m, 2 H), 7.55–7.51 (m, 2 H); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 234 (M+H)<sup>+</sup>.

**Preparation 1G:** *N*-(4-(3-Chloro-2-(diphenylmethyleneamino)pyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



[0095] To a solution of 4-(4-amino-2-fluorophenoxy)-3-chloro-*N*-(diphenylmethylene)pyridin-2-amine (836 mg, 2.0 mmol) and 5-(4-fluorophenyl)-4-

oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid (490 mg, 2.0 mmol) in DMF (10 mL) at room temperature were added HATU (913 mg, 2.4 mmol) and DIPEA (1.05 ml, 6.0 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h prior to being quenched by the addition of cold water (50 mL). The solid that formed was collected by filtration, and washed with water and ether. The solid was dissolved in DCM and purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM to 10% MeOH in DCM) to give the desired product (987 mg, 78%) as a light yellow solid. MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 633 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 10 Example 1

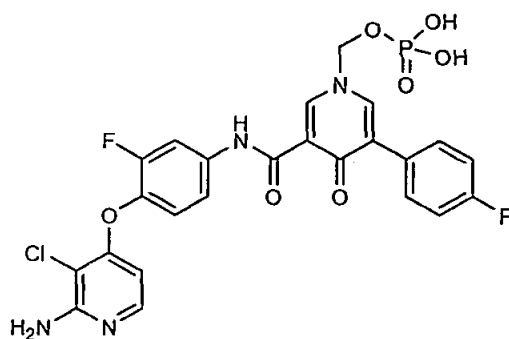
[0096] To a solution of *N*-(4-(3-chloro-2-(diphenylmethyleamino)pyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide (410 mg, 0.65 mmol) in THF (10 mL) at room temperature was added aqueous HCl (2 M, 0.81 mL, 1.62 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and then concentrated *in vacuo*. Cold 5% aq. NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) was then added to the residue. The solid that formed was collected by filtration, washed with water and then ether, and dried under vacuum to give the desired product (275 mg, 90%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.31 (s, 1 H), 12.70 (br s, 1 H), 8.63 (d, 1 H, *J* = 1.30 Hz), 8.09 (d, 1 H, *J* = 1.50 Hz), 8.02 (dd, 1 H, *J* = 2.50, 13.10 Hz), 7.76 (d, 1 H, *J* = 5.50 Hz), 7.71 (m, 2 H), 7.44 (dd, 1 H, *J* = 1.50, 8.80 Hz), 7.31 (t, 1 H, *J* = 8.80 Hz), 7.27 (t, 2 H, *J* = 8.80 Hz), 6.43 (br s, 2 H), 5.96 (d, 1 H, *J* = 5.60 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 469 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 25 *N*-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide, hydrochloride salt

[0097] The HCl salt of *N*-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide (Examples 1) is obtained by treating a solution of *N*-(4-(3-chloro-2-(diphenylmethyleamino)pyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide (Preparation 1G) in THF with excess aqueous HCl at room temperature. The volatiles are removed *in vacuo* to provide the desired compound.

## EXAMPLE 2

(3-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl dihydrogen phosphate



(2)

5

[0098] To a solution of *N*-(4-(3-chloro-2-(diphenylmethyleamino)pyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide (5.0 g, 7.90 mmol) in DMF (50 mL) at room temperature were added potassium carbonate (7.64 g, 55.3 mmol) and di-*tert*-butyl chloromethyl phosphate (9.19 g, 35.5 mmol, see: PCT WO 2005/090367). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 days. The mixture was then diluted with EtOAc (250 mL), washed with water (200 mL), aq 10% LiCl (3 × 250 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated to give a residue, which was dissolved in EtOH (160 mL). To this stirred solution, was added water (60 mL), followed by the slow addition of conc. HCl (40 mL). The resulting mixture was stirred at rt for 15 min, and then allowed to stand overnight. HPLC analysis indicated that the reaction was complete. The solid was collected by filtration, rinsed with 50% EtOH/H<sub>2</sub>O (5×), water, EtOH, and EtOAc. The solid was dried under vacuum to give the title compound (4.3 g, 93%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (TFA-*d*) δ 9.60 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.80-7.90 (m, 2 H), 7.65-7.75 (m, 2 H), 7.57 (d, 1 H, *J* = 7.04 Hz), 7.45 (t, 1 H, *J* = 6.80 Hz), 7.25-7.33 (m, 2 H), 6.50 (d, 1 H, *J* = 5.92 Hz), 6.39 (d, 2 H, *J* = 9.88 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 579 (M+H)<sup>+</sup>.

15

20

## EXAMPLES 3 TO 11

[0099] Examples 3 to 11 were prepared using the following General Procedure: To a mixture of *N*-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-(4-

25

fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide (Example 1, 0.1 mmol) and potassium carbonate (0.4 mmol) in DMF (1 mL), was added the corresponding chloromethyl ester derivative (0.3 mmol, for preparation, see *Synth. Commun.*, 14:857-864 (1984)). The reaction mixture was stirred at rt for 1-3 h, diluted with DCM, and washed with aq. KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> solution. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and the *N*-Boc-protected intermediate was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, using a DCM/EtOAc gradient elution).

[00100] The *N*-Boc-protected intermediate was then treated with 30% TFA/DCM (2 mL) for 1 h. The solvents were removed *in vacuo*, and the product was purified by preparative-HPLC to afford the title compound as a TFA salt.

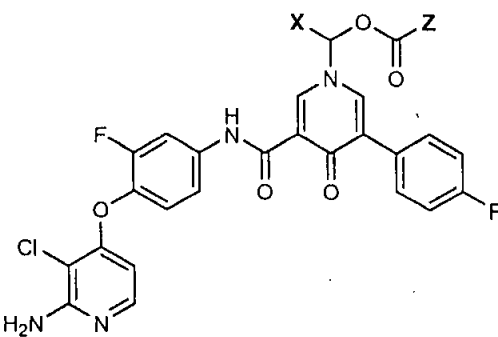
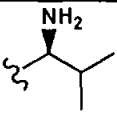
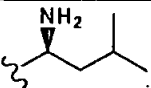
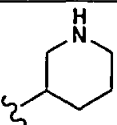
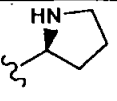
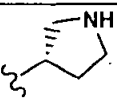
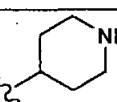
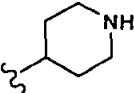
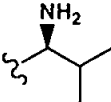


TABLE 1  
Examples 3 to 11

| Example No. | X | Z | Analytical Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------|---|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3           | H |   | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ 12.75 (br s, 1 H), 8.83 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.24 Hz), 8.11 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.52 Hz), 7.95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 12.56, 2.28 Hz), 7.72 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.08 Hz), 7.50-7.60 (m, 2 H), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.80 Hz), 7.26 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.80 Hz), 7.05-7.15 (m, 2 H), 6.28 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.08 Hz), 6.09 (dd, 2 H, <i>J</i> = 34.52, 10.56), 4.16 (q, 1 H, <i>J</i> = 7.32 Hz), 1.47 (d, 3 H, <i>J</i> = 7.28 Hz); MS(ESI <sup>+</sup> ) <i>m/z</i> 570 ( <i>M</i> + <i>H</i> ) <sup>+</sup> . |

| Example No. | X | Z                                                                                   | Analytical Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4           | H |    | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 12.80 (br s, 1 H), 8.96 (d, 1 H, $J = 2.24$ Hz), 8.24 (d, 1 H, $J = 2.52$ Hz), 8.07 (dd, 1 H, $J = 12.84, 2.52$ Hz), 7.82 (d, 1 H, $J = 7.04$ Hz), 7.62-7.70 (m, 2 H), 7.50 (d, 1 H, $J = 8.80$ Hz), 7.37 (t, 1 H, $J = 8.56$ Hz), 7.20-7.30 (m, 2 H), 6.37 (d, 1 H, $J = 6.80$ Hz), 6.26 (s, 2 H), 4.14 (d, 1 H, $J = 4.52$ Hz), 2.32-2.42 (m, 1 H), 1.07 (d, 6 H, $J = 6.80$ Hz); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$ $m/z$ 598 ( $M + \text{H}$ ) $^+$ .                                             |
| 5           | H |   | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 12.85 (br s, 1 H), 8.95 (d, 1 H, $J = 2.28$ Hz), 8.23 (d, 1 H, $J = 2.28$ Hz), 8.07 (dd, 1 H, $J = 12.60, 2.30$ Hz), 7.82 (d, 1 H, $J = 7.04$ Hz), 7.65-7.70 (m, 2 H), 7.45 (d, 1 H, $J = 8.80$ Hz), 7.37 (t, 1 H, $J = 8.80$ Hz), 7.18-7.28 (m, 2 H), 6.36 (d, 1 H, $J = 7.04$ Hz), 6.23 (dd, 2 H, $J = 22.40, 10.56$ Hz), 4.21 (t, 1 H, $J = 6.28$ Hz), 1.82-1.92 (m, 1 H), 1.70-1.80 (m, 2 H), 0.99 (t, 6 H, $J = 3.28$ Hz); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$ $m/z$ 612 ( $M + \text{H}$ ) $^+$ . |
| 6           | H |  | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 12.89 (br s, 1 H), 8.92 (d, 1 H, $J = 2.28$ Hz), 8.22 (d, 1 H, $J = 2.52$ Hz), 8.07 (dd, 1 H, $J = 12.40, 2.30$ Hz), 7.81 (d, 1 H, $J = 7.04$ Hz), 7.60-7.70 (m, 2 H), 7.48 (d, 1 H, $J = 5.32$ Hz), 7.36 (t, 1 H, $J = 8.56$ Hz), 7.15-7.28 (m, 2 H), 6.33 (d, 1 H, $J = 7.08$ Hz), 6.11 (s, 2 H), 3.45-3.55 (m, 3 H), 2.95-3.10 (m, 2 H), 2.10-2.25 (m, 1 H), 1.75-2.00 (m, 3 H); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$ $m/z$ 610 ( $M + \text{H}$ ) $^+$ .                                             |

| Example No. | X | Z                                                                                   | Analytical Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7           | H |    | $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 12.85 (br s, 1 H), 8.94 (d, 1 H, $J = 2.24$ Hz), 8.23 (d, 1 H, $J = 1.76$ Hz), 8.07 (dd, 1 H, $J = 12.84, 2.00$ Hz), 7.83 (d, 1 H, $J = 7.04$ Hz), 7.60-7.70 (m, 2 H), 7.49 (d, 1 H, $J = 8.80$ Hz), 7.38 (t, 1 H, $J = 8.56$ Hz), 7.20-7.30 (m, 2 H), 6.39 (d, 1 H, $J = 6.80$ Hz), 6.21 (dd, 2 H, $J = 42.56, 10.60$ Hz), 4.57 (t, 1 H, $J = 9.15$ Hz), 3.37-3.47 (m, 2 H), 2.44-2.54 (m, 1 H), 2.17-2.27 (m, 1 H), 2.06-2.16 (m, 2 H); MS( $\text{ESI}^+$ ) $m/z$ 596 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ . |
| 8           | H |   | $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 12.80 (br s, 1 H), 8.81 (d, 1 H, $J = 2.28$ Hz), 8.10 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H, $J = 10.56$ Hz), 7.71 (d, 1 H, $J = 7.04$ Hz), 7.50-7.60 (m, 2 H), 7.36 (d, 1 H, $J = 8.56$ Hz), 7.26 (t, 1 H, $J = 8.56$ Hz), 7.00-7.15 (m, 2 H), 6.26 (d, 1 H, $J = 7.04$ Hz), 6.00 (dd, 2 H, $J = 14.84, 10.56$ Hz), 3.45-3.55 (m, 1 H), 3.30-3.40 (m, 2 H), 3.15-3.30 (m, 2 H), 2.20-2.35 (m, 1 H), 2.10-2.20 (m, 1 H); MS( $\text{ESI}^+$ ) $m/z$ 596 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .                                 |
| 9           | H |  | $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 12.90 (br s, 1 H), 8.92 (d, 1 H, $J = 2.24$ Hz), 8.22 (d, 1 H, $J = 2.28$ Hz), 8.09 (dd, 1 H, $J = 12.84, 2.24$ Hz), 7.82 (d, 1 H, $J = 7.04$ Hz), 7.60-7.75 (m, 2 H), 7.48 (d, 1 H, $J = 8.60$ Hz), 7.38 (t, 1 H, $J = 8.56$ Hz), 7.15-7.30 (m, 2 H), 6.38 (d, 1 H, $J = 7.04$ Hz), 6.10 (s, 2 H), 3.35-3.50 (m, 2 H), 3.00-3.20 (m, 2 H), 2.80-3.00 (m, 1 H), 2.10-2.30 (m, 2 H), 1.75-2.00 (m, 2 H); MS( $\text{ESI}^+$ ) $m/z$ 610 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .                                   |

| Example No. | X  | Z                                                                                  | Analytical Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------|----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10          | Me |   | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ 12.85 (br s, 1 H), 8.81 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.52 Hz), 8.13 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.52 Hz), 7.97 (d, 1 H, <i>J</i> = 12.60 Hz), 7.71 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.08 Hz), 7.50-7.60 (m, 2 H), 7.38 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.60 Hz), 7.25 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.80 Hz), 7.05-7.15 (m, 2 H), 6.64 (q, 1 H, <i>J</i> = 6.04 Hz), 6.26 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.04 Hz), 3.20-3.35 (m, 2 H), 2.90-3.05 (m, 2 H), 2.70-2.85 (m, 1 H), 2.05-2.20 (m, 2 H), 1.65-1.85 (m, 5 H); MS(ESI <sup>+</sup> ) <i>m/z</i> 624 (M + H) <sup>+</sup> .                 |
| 11          | Me |  | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ 12.92 (br s, 1 H), 8.97 (d, 1 H, <i>J</i> = 6.04 Hz), 8.28 (d, 1 H, <i>J</i> = 21.12 Hz), 8.08 (d, 1 H, <i>J</i> = 12.32 Hz), 7.82 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.08 Hz), 7.60-7.75 (m, 2 H), 7.40 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.20 Hz), 7.38 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.80 Hz), 7.20-7.30 (m, 2 H), 6.64 (q, 1 H, <i>J</i> = 6.28 Hz), 6.36 (d, 1 H, <i>J</i> = 6.80 Hz), 4.08-4.20 (m, 1 H), 2.25-2.45 (m, 1 H), 2.25-2.45 (m, 1 H), 1.97 (d, 3 H, <i>J</i> = 5.28 Hz), 0.85-1.15 (m, 5 H); MS(ESI <sup>+</sup> ) <i>m/z</i> 612 (M + H) <sup>+</sup> . |

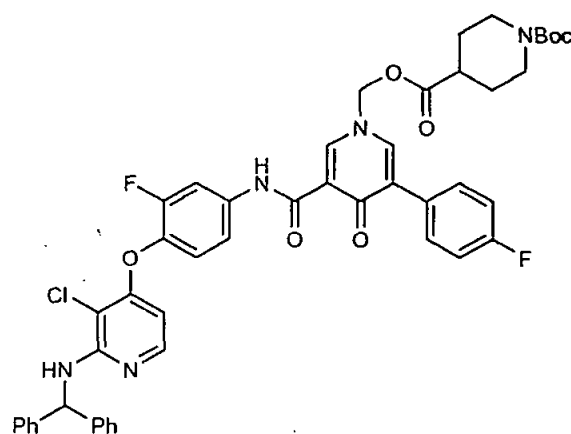
EXAMPLE 12

(3-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-

(12)

(12A)

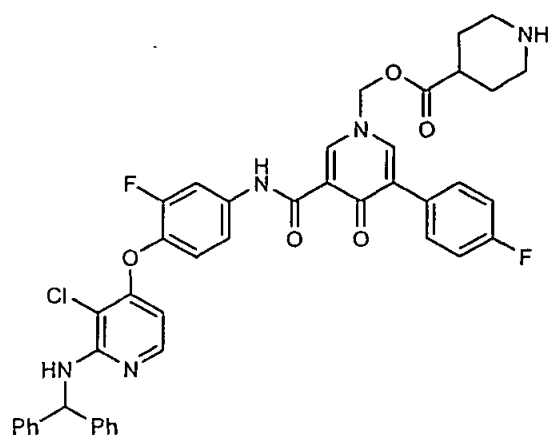
15 **Preparation 12B:** 4-(3-(4-(2-(Benzhydrylamino)-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl 1-*tert*-butyl piperidine-1,4-dicarboxylate



(12B)

[00102] A mixture of *N*-(4-(2-(benzhydrylamino)-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide (120 mg, 0.189 mmol),  $K_2CO_3$  (104 mg, 0.756 mmol) and 1-*tert*-butyl 4-chloromethyl piperidine-1,4-dicarboxylate (157 mg, 0.567 mmol) in DMF (2 mL) was stirred at rt for 3 h. The reaction mixture was then diluted with DCM and the solid that formed was filtered off. The residue was washed with sat. aq.  $KH_2PO_4$  solution. The organic layer was dried over  $MgSO_4$  and the desired product was purified by flash column chromatography ( $SiO_2$ , eluting with a DCM/EtOAc gradient) to give the desired compound (145 mg) as a white solid. MS(ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  876 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

**Preparation 12C: (3-(4-(2-(Benzhydrylamino)-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl piperidine-4-carboxylate**



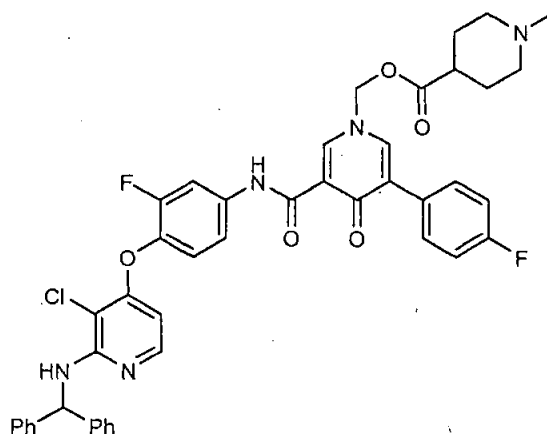
(12C)

[00103] To a solution of 4-(3-(4-(2-(benzhydrylamino)-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl 1-*tert*-butyl piperidine-1,4-dicarboxylate (135 mg, 0.154 mmol) in DCM (5 mL) at rt, was added HCl (4 N in dioxane, 1 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 3 h.

- 5 The solvents were removed *in vacuo* and the resulting residue was purified by preparative -HPLC to give the desired product (128 mg) as a white solid. MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 776 (M + H)<sup>+</sup>.

Preparation 12D: (3-(4-(2-(Benzhydrylamino)-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl 1-methylpiperidine-4-carboxylate

10



- [00104] To a mixture of (3-(4-(2-(benzhydrylamino)-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl
- 15 piperidine-4-carboxylate (60 mg, 0.077 mmol), formaldehyde (37% in water, 0.08 mL, 0.077 mmol) and acetic acid (0.03 mL, 0.077) in acetonitrile (2 mL) at rt was added, NaCNBH<sub>3</sub> (50 mg, 0.8 mmol). The resulting mixture was stirred for 30 min. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product residue was used directly in the next step without further purification.

20

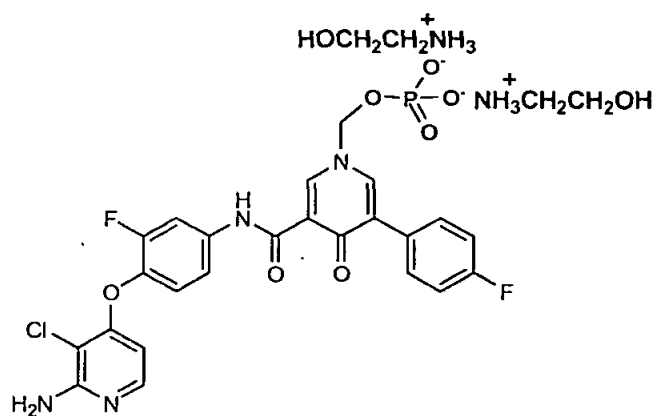
### Example 12

[00105] Preparation (12E) (0.077 mmol) was treated with TFA (3 mL) at rt for 30 min. The volatiles were removed *in vacuo* and the resulting residue was purified by preparative-HPLC to afford the title compound (32 mg) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR

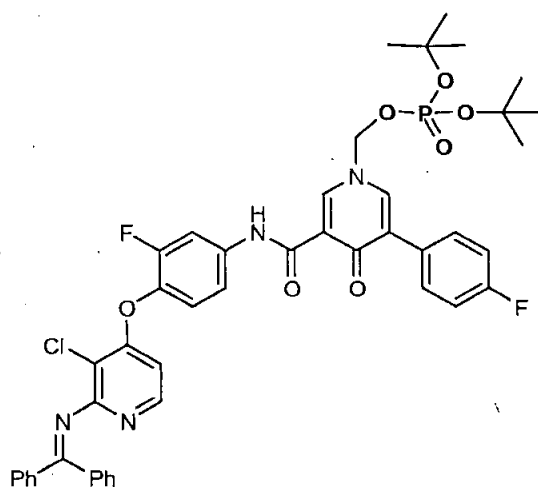
(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  12.91 (br s, 1 H), 8.92 (d, 1 H,  $J = 2.52$  Hz), 8.21 (d, 1 H,  $J = 2.00$  Hz), 8.08 (dd, 1 H,  $J = 13.08, 2.04$  Hz), 7.83 (d, 1 H,  $J = 7.08$  Hz), 7.62-7.70 (m, 2 H), 7.48 (d, 1 H,  $J = 8.80$  Hz), 7.39 (t, 1 H,  $J = 8.56$  Hz), 7.20-7.28 (m, 2 H), 6.41 (d, 1 H,  $J = 6.28$  Hz), 6.10 (s, 2 H), 3.50-3.60 (m, 2 H), 3.00-3.10 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 2.80-2.89 (m, 1 H), 2.25-2.35 (m, 2 H), 1.80-1.90 (m, 2 H); MS(ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  624 (M + H)<sup>+</sup>.

### EXAMPLE 13

**(3-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl dihydrogen phosphate, bis-ethanolamine salt**



Preparation 13A: Di-*tert*-butyl (3-(4-(3-chloro-2-  
15 (diphenylmethyleneamino)pyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-  
fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl phosphate



(13A)

[00106] To a solution of *N*-(4-(3-Chloro-2-(diphenylmethylenamino)pyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide (1.0 g, 1.58 mmol) in DMF (10 mL) at room temperature were added Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.3 g, 3.95 mmol), potassium iodide (525 mg, 3.16 mmol) and then di-*tert*-butyl chloromethyl phosphate (1.2 mL, 1.90 mmol; 2.0 M in DMF). The reaction mixture was stirred at room temperature for 26 h prior to being quenched by the addition of isopropyl acetate (10 mL) and cold water (50 mL). The organics were separated and washed with water (50 mL). The solvent was swapped into isopropanol (10 mL) by continuous distillation at 86°C. The solution was cooled to 20°C and a solid precipitated. The solid was collected by filtration and dried under vacuum at 60°C for 12 h to give the desired product (0.98 g, 72%) as an off-white solid. MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 856 (M + H)<sup>+</sup>.

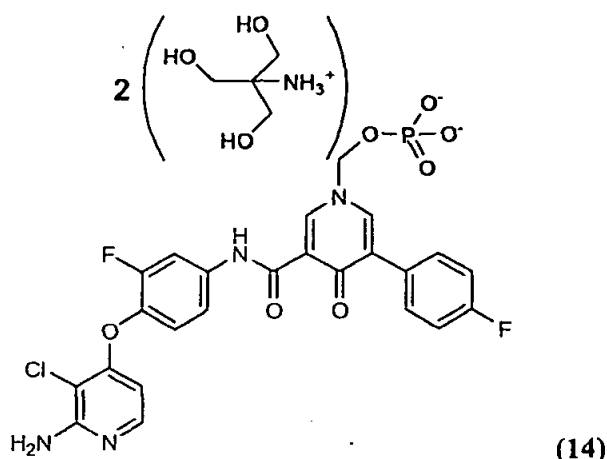
### 15 Example 13

[00107] To a 50 mL round bottom flask was added di-*tert*-butyl (3-(4-(3-chloro-2-(diphenylmethylenamino)pyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl phosphate (4 g, 4.68 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). The mixture was cooled to 0°C and then trifluoroacetic acid (4 mL) was added. The reaction mixture was allowed to warm to 20°C. HPLC indicated that the di-*tert*-butylphosphate hydrolyzed to the acid. Water (0.4 mL) was added at 20°C and the mixture was allowed to stir at 20°C for 5-6 h. The mixture become a thick slurry. Toluene (20 mL) was added and then concentrated to approximately 5 mL to

remove excess trifluoroacetic acid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and water. This was repeated twice. The suspension was diluted with EtOH (120 mL, 100%). To this suspension was added ethanolamine until a pH of approximately 8.1 was obtained at 20°C. The suspension becomes clear during the addition. After the addition, the solution was heated to 75°C and square plate crystals were observed to form. The mixture was allowed to cool to 20°C and then stirred for 24 h. The solids were removed by filtration and were washed with EtOH (100%) to afford the bis-ethanolamine salt as square-plate crystals. The solid was reslurried with EtOH (120 mL, 100%) at 75°C with ethanolamine (~0.1 g). Rod-like needle crystals were added to the suspension and stirred at 75°C for 7 h. The mixture was allowed to cool to 20°C and the solids were collected by filtration to afford the bis-ethanolamine salt as large rod-like crystals. The crystals were dried at 55°C for 14 h.

## EXAMPLE 14

(3-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl dihydrogen phosphate, bis-trisamine salt



[00108] To a 50 mL round bottom flask was added di-*tert*-butyl (3-(4-(3-chloro-2-(diphenylmethyleamino)pyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl phosphate (1 g, 1.17 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). The mixture was cooled to 0°C and then trifluoroacetic acid (1 mL) was added. The reaction mixture was allowed to warm to 20°C. HPLC indicated that the di-*tert*-butylphosphate hydrolyzed to the acid. Water (0.1 mL) was added at 20°C

and the mixture was stirred at 20°C for 6 h. The mixture became a thick slurry. Toluene (5 mL) was added and then concentrated to approximately 1 mL to remove excess trifluoroacetic acid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and water. This was repeated twice. EtOH (30 mL, 100%) was added which produced a cloudy suspension. The suspension was  
5 heated to 75°C and concentrated aqueous Trisamine solution (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol) was added to produce a pH ~7.3. The solution then becomes clear and bis-trisamine seeds were added at 75°C and the suspension was aged for 4 h at 75°C. The suspension was cooled to 20°C and was aged for 2 h. Crystalline solids were collected by filtration and dried under vacuum at 55°C to  
10 afford the bis-trisamine salt.

### ASSAYS

[00109] The pharmacological properties of the compound of this invention may be confirmed by a number of pharmacological assays. The exemplified pharmacological  
15 assays which follow have been carried out with the compound according to the invention and/or salts and/or prodrugs thereof.

#### Met Kinase Assay

[00110] Incubation mixtures employed for the Met kinase assay contain a  
20 baculovirus expressed GST-Met kinase, the synthetic substrate polyGlu:Tyr, (4:1), ATP, ATP- $\gamma$ -<sup>33</sup>P and buffer containing Mn<sup>+2</sup>, DTT, BSA, and Tris. Reactions were incubated for 60 minutes at 30°C and stopped by the addition of cold trichloroacetic acid (TCA) to a final concentration 8%. TCA precipitates were collected onto GF/C UniFilter plates (Packard Instrument Co., Meriden, CT) using a FILTERMATE®  
25 universal harvester (Packard Instrument Co., Meriden, CT) and the filters are quantitated using a TopCount 96/384-well liquid scintillation counter (Packard Instrument Co., Meriden, CT). Dose response curves were generated to determine the concentration required to inhibit 50% of kinase activity (IC<sub>50</sub>). Compounds were dissolved at 10 mM in dimethyl sulfoxide (DMSO) and evaluated at ten  
30 concentrations, each in duplicate. The final concentration of DMSO in the assay is 1.7%. IC<sub>50</sub> values were derived by non-linear regression.

TABLE 2

| Reagents                             | Substrate Mix<br>Final Concentration |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Stock Solution                       |                                      |
| Tris-HCl, (1M, pH 7.4)               | 20 mM                                |
| MnCl <sub>2</sub> (1M)               | 1 mM                                 |
| DTT (1M)                             | 1 mM                                 |
| BSA (100 mg/ml)                      | 0.1 mg/ml                            |
| polyGlu <sub>4</sub> /tyr (10 mg/ml) | 0.1 mg/mL                            |
| ATP (1mM)                            | 1 μM                                 |
| γ-ATP (10μCi/μl)                     | 0.2 μCi/ml                           |

TABLE 3

| Buffer                       | Enzyme mix                              |
|------------------------------|-----------------------------------------|
| 20ul 1M DTT                  | 4ul GST/Met enzyme(3.2mg/ml) = 10ng/rxn |
| 200ul 1M Tris-HCL,<br>pH 7.4 | qs 12ml Buffer                          |
| 20ul 100mg/ml BSA            |                                         |
| qs 20ml H <sub>2</sub> O     |                                         |

5     **GTL-16 Gastric Carcinoma Proliferation Assay**

[00111]     Inhibition of GTL-16 cell growth was assessed by a MTS assay using a CELLTITER 96® Aqueous Non-Radioactive Proliferation Assay kit from Promega. The kit is composed of solutions of a novel tetrazolium compound (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium, inner salt; MTS) and an electron coupling reagent (phenazine methosulfate, PMS). In this colormetric assay, the conversion of MTS into aqueous, soluble formazan is accomplished by dehydrogenase enzymes found in metabolically active cells. The quantity of formazan product as measured by its absorbance at 490 nm is directly proportional to the number of living cells in culture.

10

[00112] GTL-16 cells were inoculated into 96 well microtiter plates in 0.5% fetal calf serum and incubated at 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% air and 100% relative humidity for 24 h prior to addition of a compound. At the time of drug treatment, one plate of the cell line was processed using the above kit to represent a measurement of the cell population at the time of drug addition. Following drug treatment, the plates were incubated for an additional 72 h before processing, and measuring cell populations. Each compound was tested at 8 different concentrations in triplicate, as was the untreated control sample. Growth inhibition of 50% (IC<sub>50</sub>) is calculated by analysis of the data in Excel that uses a 4 parameter logistic equation with data fitted using the Levenburg Marquardt algorithm

VEGFR-2 Kinase Assay

| Reagents                              | Final Concentration |
|---------------------------------------|---------------------|
| Stock Solution                        | VEGFR-2             |
| Tris pH 7.0                           | 20 mM               |
| BSA 10 mg/ml                          | 25 µg/ml            |
| MnCl <sub>2</sub> (1M)                | 1.5 mM              |
| DTT (1M)                              | 0.5 mM              |
| Enzyme Stock in 10%glycerol (1 mg/ml) | 7.5 ng/rxn          |
| Poly glu/tyr (10 mg/ml)               | 75 µg/ml            |
| ATP (1mM)                             | 2.5 µM              |
| γ-ATP (10µCi/µl)                      | 0.5 µCi/ml          |

[00113] Incubation mixtures employed for the VEGFR-2 assay contain the synthetic substrate poly glu/tyr, (4:1), ATP, ATP-γ-<sup>33</sup>P and buffer containing Mn<sup>+2</sup>, DTT, BSA, and Tris buffer. The reaction is initiated by addition of enzyme and after 60 minutes at room temperature is terminated by the addition of 30% TCA to a final concentration of 15% TCA. Inhibitors are brought to 10mM in 100% DMSO. Assays are prepared in a 96 well format in quadruplicate. Compounds are diluted 1:500 in 100% DMSO and then 1:10 in water for a final DMSO concentration of 10%. Aliquots (10 µL) are added to rows B-H in a 96 well format of 10% DMSO.

The compound (20  $\mu$ l) is added to row A at a concentration 5 fold higher than running conditions. Aliquots (10  $\mu$ L) are transferred to each row followed by six serial dilutions with mixing, and at row F 10  $\mu$ L are discarded. Row G is a control with no compound and row H is no compound and no enzyme control. Enzyme and substrate

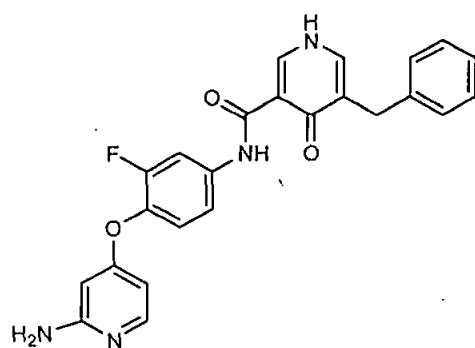
5 are delivered using a Tomtec Quadra station.

[00114] Plates are covered with sticky plate tops, incubated at 27°C for 60 minutes, and then acid precipitated with TCA for 20 minutes on ice. The precipitate is transferred to UniFilter-96, GF/C microplates using either a Tomtec or Packard FILTERMATE® harvester. Activity is determined by quantitating the incorporated

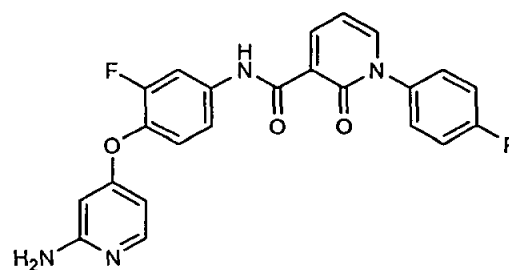
10 radioactivity using a Packard TopCount Microplate Scintillation Counter following the addition of Microscint-20 cocktail into each dried well of the UniFilter microplates.

[00115] Table 4 shows the activities of Example 1 and Compounds A and B in the MET kinase assay, the VEGFR-2 assay, and/or the GTL-16 assay. The preparations

15 of Compounds A and B are disclosed in U.S. Patent Publication 2005/0245530 in examples 56 and 101, respectively.



Compound A



Compound B

20

TABLE 4

|            | MET Kinase<br>IC <sub>50</sub> (nM) | GTL-16<br>IC <sub>50</sub> (nM) | VEGFR-2<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|------------|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Example 1  | 1.7                                 | 39                              | 15                               |
| Compound A | 160                                 | 5400                            | -                                |
| Compound B | 4.8                                 | 170                             | 40                               |

**Compound A:** *N*-(4-(2-Aminopyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-benzyl-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide, trifluoroacetic acid salt.

**Compound B:** *N*-(4-(2-Aminopyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide, hydrochloride salt.

5

***In vivo* Efficacy Determination**

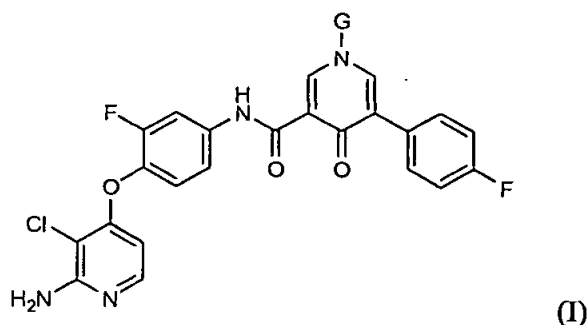
[00116] *N*-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide (Example 1) and (3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl dihydrogen phosphate (Example 2) were evaluated for *in vivo* efficacy against the GTL-16 human gastric tumor xenograft model. Example 2 is a prodrug of Example 1. As illustrated in Figure 1, Example 1 and Example 2 were active as defined by greater than 50% tumor growth inhibition (TGI) for at least one tumor doubling time in the GTL-16 gastric carcinoma model. No overt toxicity was observed at any of these dose levels when administered once daily for a duration of 14 days. In this study, equimolar concentrations of Example 1 (25 mg/kg of Example 1 and 31.2 mg/kg of Example 2) resulted in complete tumor stasis.

[00117] Example 1 was also tested in the U87 glioblastoma model, a Met driven tumor based on an HGF autocrine mechanism of Met activation. As demonstrated in Figure 2, complete tumor stasis was observed at 25 mg/kg, similar to the activity observed against GTL-16 tumor xenografts.

## Claims

What is claimed is:

1. A compound having the following Formula (I):



or a salt thereof, wherein:

G is H, -CHX-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, or -CHX-OC(=O)Z;

X is H or alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

Z is alkyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclo optionally substituted with one or more of alkyl, OH, halogen, cyano, and/or -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; and

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are independently H and/or alkyl.

2. The compound of Claim 1 or a salt thereof, wherein: G is H.

3. The compound of Claim 1 or a salt thereof, wherein:

G is -CHX-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>; and

X is H or C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>.

4. The compound according to Claim 3 or a salt thereof, wherein:

X is H or methyl.

5. The compound according to Claim 4 or a salt thereof, wherein X is H.

6. The compound according to Claim 1 or a salt thereof, wherein:

G is -CHX-OC(=O)Z;

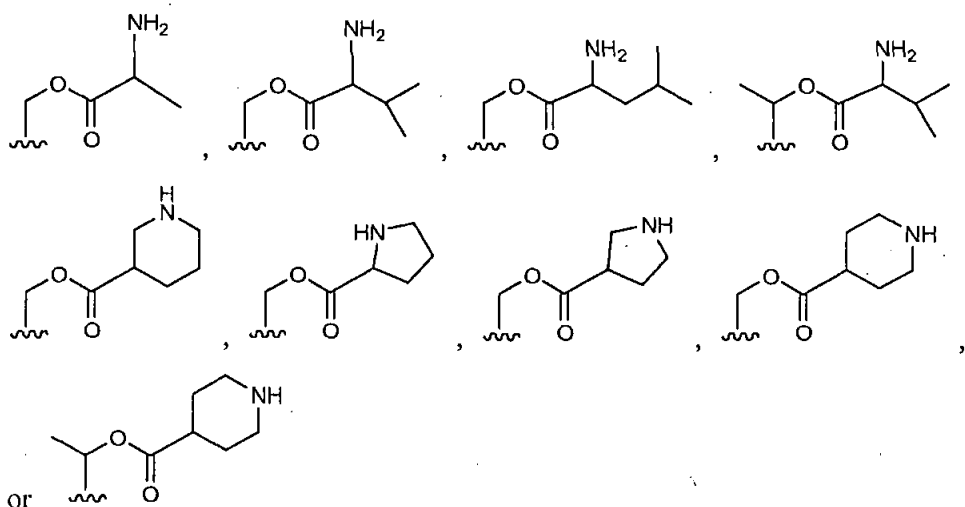
X is H, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

Z is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl or 5- to 6-membered heterocyclo comprising one nitrogen heteroatom, optionally substituted with one or more of alkyl, OH, halogen, cyano, and/or -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; and

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are independently H and/or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl.

7. The compound according to Claim 6 or a salt thereof, wherein X is H or methyl.

8. The compound according to Claim 7 or a salt thereof, wherein G is:



9. The compound according to Claim 1 or a salt thereof, wherein said compound is:

*N*-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide (1);

(3-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl dihydrogen phosphate (2);

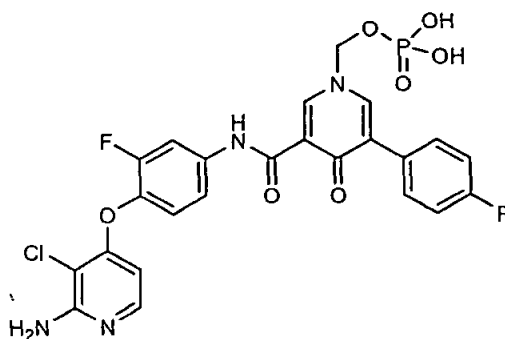
(*S*)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl 2-aminopropanoate (3);

(*S*)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl 2-amino-3-methylbutanoate (4);

- (S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl 2-amino-4-methylpentanoate (5);
- (3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl piperidine-3-carboxylate (6);
- 5 (S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl pyrrolidine-2-carboxylate (7);
- (S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl pyrrolidine-3-carboxylate (8);
- (3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl piperidine-4-carboxylate (9);
- 10 1-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)ethyl piperidine-4-carboxylate (10);
- (2S)-1-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)ethyl 2-amino-3-methylbutanoate (11); or
- 15 (3-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl 1-methylpiperidine-4-carboxylate (12).

10. A pharmaceutical composition comprising at least one compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a
- 20 pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

11. The pharmaceutical composition according to claim 10, wherein said at least one compound is:



- 25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. Use of a compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.
- 5        13. The use according to Claim 12, wherein said cancer is bladder cancer, breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, kidney cancer, liver cancer, lung cancer, ovarian cancer, pancreas/gall bladder cancer, prostate cancer, thyroid cancer, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, melanoma, glioblastomas/astrocytomas, MFH/fibrosarcoma, or mesothelioma.

FIG. 1

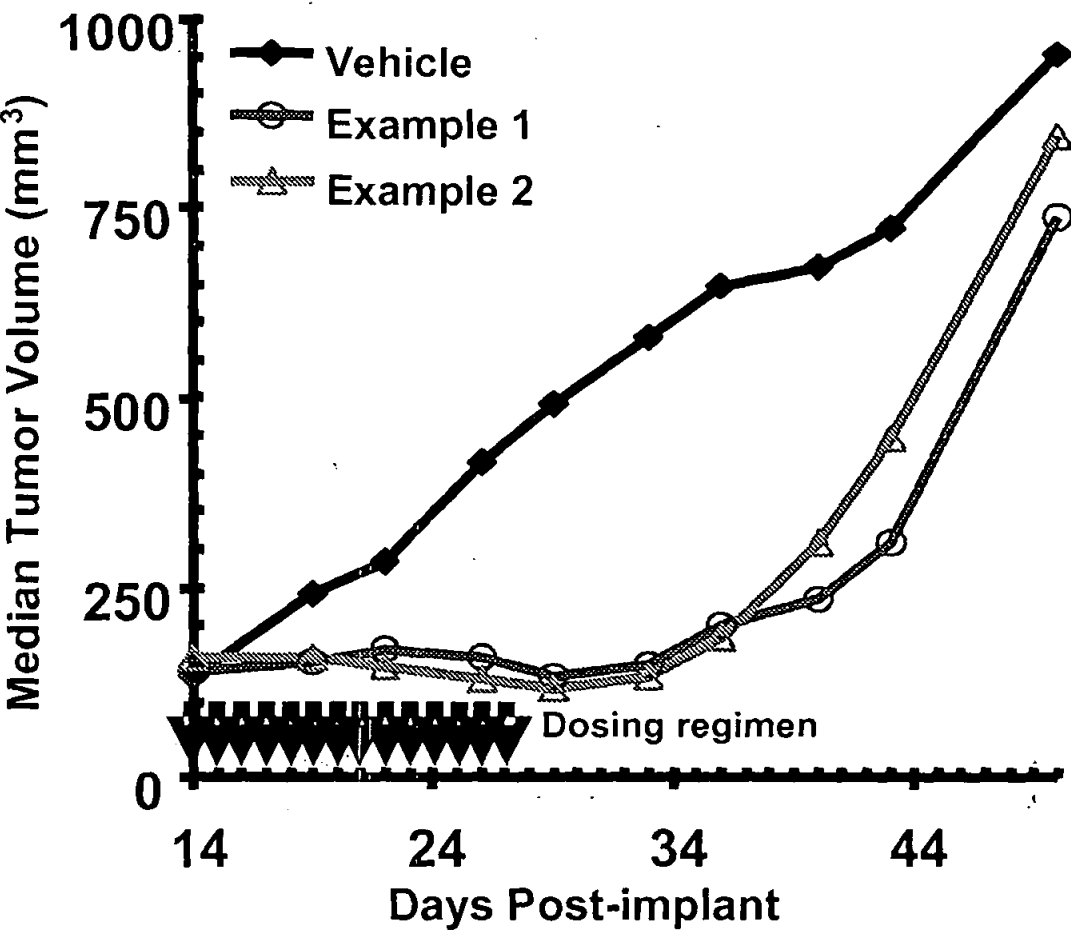


FIG. 2

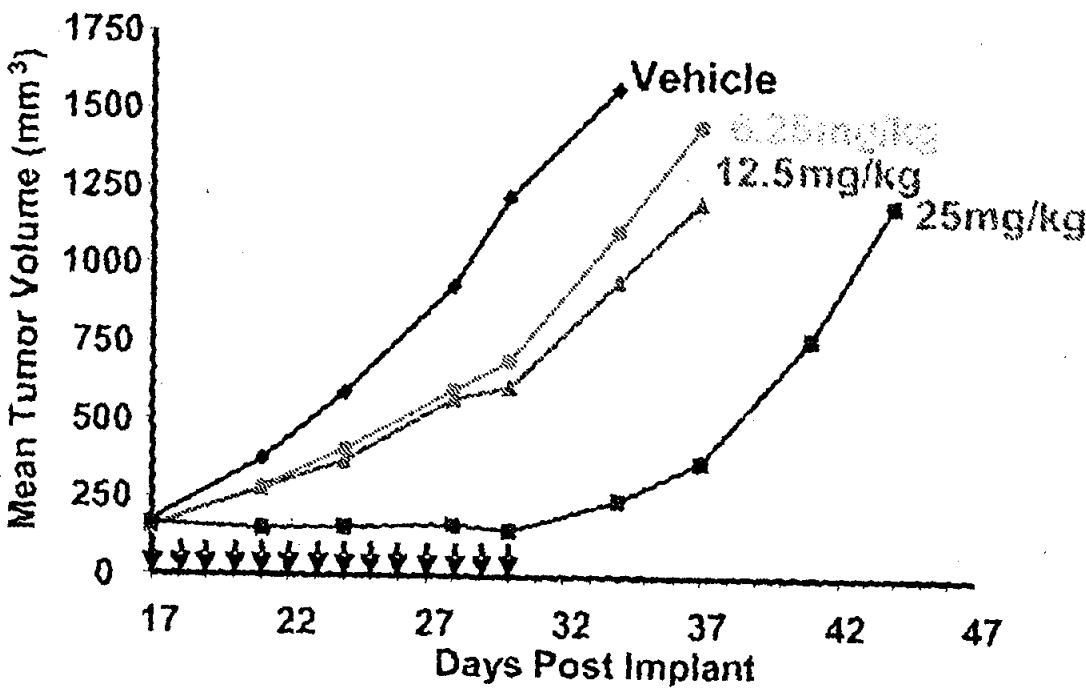
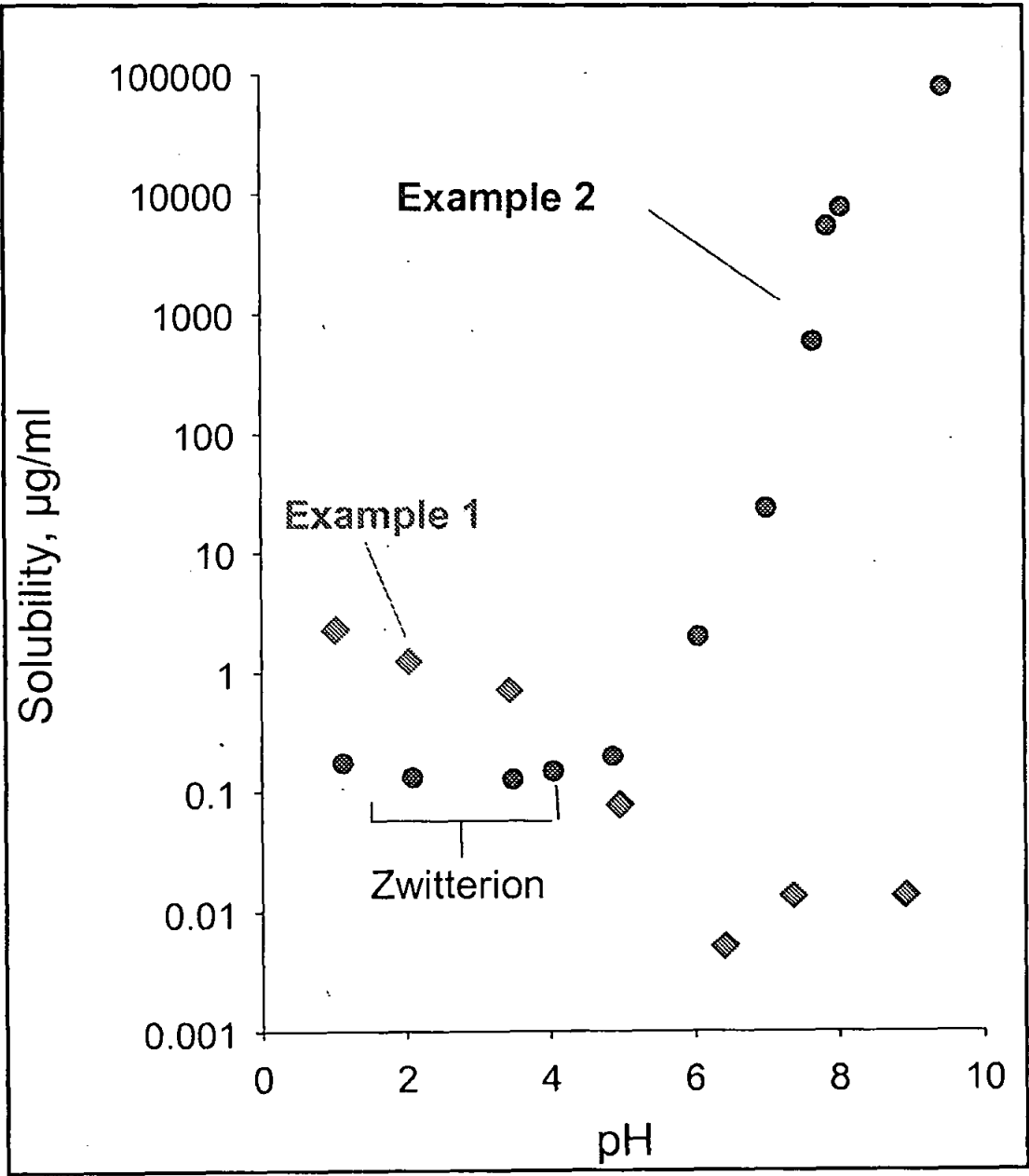


FIG. 3



## COMPUESTOS DE 4-PIRIDINONA Y SU USO PARA CANCER

### Campo de la invención

La presente invención se refiere generalmente a  
5 compuestos de 4-piridinona y sales de los mismos, a métodos  
para usar estos compuestos en el tratamiento de enfermedades  
incluyendo cáncer, y a composiciones farmacéuticas que  
comprenden al menos uno de los compuestos o sales  
farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

### Antecedentes de la invención

Met, también conocido como receptor de factor de  
crecimiento de hepatocitos (HGFR), es expresado principalmente  
en células epiteliales pero también ha sido identificado en  
células endoteliales, mioblastos, células hematopoyéticas y  
15 neuronas motoras. La sobre-expresión de factor de crecimiento  
de hepatocitos y activación de Met ha estado asociada con el  
inicio y progresión en un número de diferentes tipos de tumor  
así como la promoción de enfermedad metastásica.

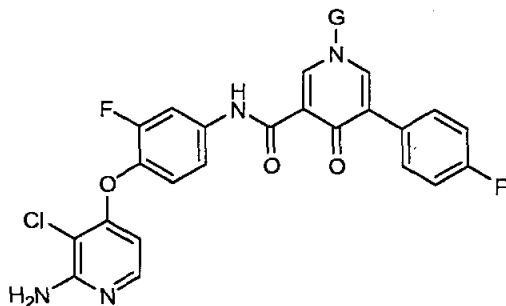
La solicitud de patente de E.U.A. publicada US  
20 2005/0245530 A1 describe compuestos heterociclo monocíclicos  
que inhiben la actividad de proteína tirosina cinasa de  
receptores de factor de crecimiento tales como Met,  
haciéndolos entonces útiles como agentes anticáncer. Como  
puede apreciarse, sigue habiendo la necesidad por compuestos  
25 anticáncer que sean útiles para tratar cáncer activado por Met

y que tengan adecuadamente actividad contra otras vías de cáncer.

Los solicitantes han encontrado un potente compuesto que tiene actividad contra cánceres que dependen de la activación de Met y tiene también actividad contra cánceres como un inhibidor de VEGFR. Los solicitantes han descubierto también profármacos del compuesto útiles para la administración del compuesto en una forma más soluble. Es ahora posible proporcionar compuestos con diferentes perfiles farmacológicos en comparación con compuestos anticáncer actualmente conocidos para tratar cánceres activados por Met, y que tienen estabilidad, biodisponibilidad, solubilidad, valores de índice terapéutico y toxicidad que aseguran capacidad de fármaco.

#### Breve descripción de la invención

Se describen compuestos de la fórmula (I):



(I)

o sales de los mismos, en donde:

G es H,  $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ , o  $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$ ;

X es H o alquilo sustituido opcionalmente con uno o

más de OH, halógeno, ciano, y/o  $-NR^1R^2$ ;

Z es alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano y/o  $-NR^3R^4$ ; y

5  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente H y/o alquilo.

También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 Se describe además un método para tratar cáncer que comprende administrar a un mamífero que lo requiera al menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### Breve descripción de las figuras

15 La invención se ilustra por referencia a las figuras acompañantes descritas abajo.

La figura 1 muestra actividades antitumor del ejemplo 1 y el ejemplo 2 contra xenoinjertos de carcinoma gástrico GTL-16.

20 La figura 2 muestra actividad antitumor del ejemplo 1 dosificado oralmente una vez al día durante 14 días (las flechas indican dosificación) a 6.25 mpk (mg/kg), 12.5 mpk, y 25 mpk contra xenoinjertos de glioblastoma U87.

La figura 3 muestra los perfiles de solubilidad de  
25 pH del ejemplo 1 y ejemplo 2.

---

Descripción detallada de la invención

A continuación se enlistan las definiciones de varios términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones aplican a los términos según se usan a lo largo de la descripción (a menos que se limiten de otra manera en casos específicos) ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "alquilo" y "alk" se refiere a un radical alcano de cadena recta o ramificada (hidrocarburo) que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 6 átomos de carbono, y muy preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos "alquilo" y/o "alk" ejemplares incluyen, pero no están limitados a, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y dodecilo.

El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo "alquilo" y/o "alk" que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y de preferencia de 1 a 2 átomos de carbono. Cuando se usa un subíndice con referencia a un grupo alquilo u otro, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo. Por ejemplo, el término "alquilo de C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>" incluye un enlace y un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y el término "alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a grupos alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior ejemplares incluyen, pero no están

limitados a, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo e isobutilo.

El grupo "alquilo" y/o "alk" puede ser sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, de preferencia 1 a 4 sustituyentes, en cualquier posición disponible y sustituible. Los sustituyentes ejemplares incluyen halógeno (por ejemplo, un solo sustituyente halo o varios sustituyentes halo que formen, en el último caso, grupos tales como, por ejemplo, un grupo perfluoroalquilo o un grupo alquilo que porte  $-\text{CCl}_3$  o  $-\text{CF}_3$ ), hidroxilo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo})$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$  y ciano.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo completamente saturado que contiene de 1 a 4 anillos y 3 a 8 átomos de carbono por anillo. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen, pero no están limitados a, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El grupo cicloalquilo puede ser sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, de preferencia 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de fijación disponible y sustituible. Los sustituyentes ejemplares incluyen aquellos grupos descritos para alquilo sustituido.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos cíclicos que tienen de uno a dos anillos aromáticos, tales como, por ejemplo, fenilo, bifenilo o

---

naftilo. Cuando el grupo arilo contiene dos anillos aromáticos (por ejemplo, bicíclico, etc.), los anillos aromáticos pueden ser unidos en un solo punto (por ejemplo, bifenilo) o fusionados (por ejemplo, naftilo y fenantrenilo).

- 5 El grupo arilo puede ser sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, de preferencia 1 a 5 sustituyentes, en cualquier posición de anillo disponible y sustituible, o cuando la valencia lo permita en cualquier anillo fusionado o fijado al mismo. Los sustituyentes ejemplares incluyen
- 10 alquilo y aquellos grupos descritos para alquilo sustituido.

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos completamente saturados, parcialmente saturados o parcialmente insaturados, aromáticos (es decir, "heteroarilo") o no aromáticos que son,

15 por ejemplo, sistemas de anillo monocíclicos de 3 a 7 miembros o bicíclicos de 7 a 11 miembros que tienen al menos un heteroátomo en por lo menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del heterociclo, heterocíclico o heterociclo que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó

20 4 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, en donde los heteroátomos de N y/o S pueden ser opcionalmente oxidados y los heteroátomos de N pueden ser opcionalmente cuaternizados. Un heterociclo, heterocíclico o heterociclo puede ser unido al resto de la molécula en cualquier heteroátomo o átomo de

25 carbono del anillo o sistema de anillos. El grupo

---

heterociclo, heterocíclico o heterociclo puede ser sustituido en cualquier punto de fijación disponible con al menos un sustituyente, de preferencia 1 a 4 sustituyentes, seleccionados de alquilo y aquellos descritos por alquilo  
5 sustituido.

Los heterociclos y heterociclos monocíclicos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, por ejemplo, óxido de etileno; azetidínilo; pirrolidínilo; pirrolilo; pirazolilo; oxetanilo; pirazolinilo; imidazolilo;  
10 imidazolinilo; imidazolidínilo; oxazolilo; oxazolidínilo; isoxazolinilo; isoxazolilo; tiazolilo; tiadiazolilo; tiazolidínilo; isotiazolilo; isotiazolidínilo; furilo; tetrahydrofurilo; tienilo; oxadiazolilo; piperidínilo; piperazinilo; 2-oxopiperazinilo; 2-oxopiperidínilo; 2-  
15 oxopirrolidínilo; 2-oxoazepínilo; azepínilo; hexahidrodiazepínilo; 4-piperidonilo; piridilo; pirazinilo; pirimidínilo; piridazinilo; triazinilo; triazolilo; tetrazolilo; tetrahidropiranilo; morfolinilo; tiamorfolinilo; sulfóxido de tiamorfolinilo; tiamorfolinil sulfona; 1,3-  
20 dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo.

Los heterociclos y heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, por ejemplo, indolilo; isoindolilo; benzotiazolilo; benzodioxolilo; benzoxazolilo; benzoxadiazolilo; benzotienilo; quinuclidínilo;  
25 quinolinilo; tetrahydroisoquinolinilo; isoquinolinilo;

---

bencimidazolilo; benzopiranilo; indolizínilo; benzofurilo;  
benzofurazanilo; cromonilo; coumarínilo; benzopiranilo;  
cinnolinilo; quinoxalínilo; indazolilo; pirrolopiridilo;  
furopiridinilo, tales como, por ejemplo, furo[2,3-  
5 c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] y furo[2,3-b]piridinilo;  
dihidrobenzodioxínilo; dihidrodioxidobenzotiofenilo;  
dihidroisoindolilo; dihidroindolilo; dihidroquinolinilo;  
dihidroquinazolinilo, tales como, por ejemplo, 3,4-hidro-4-  
oxo-quinazolinilo; triazinilazepínilo; y  
10 tetrahidroquinolinilo.

La frase "terapéuticamente efectiva" intenta  
calificar la cantidad de cada agente, que logrará la meta de  
mejora en la severidad del trastorno y la frecuencia de  
incidencia sobre el tratamiento de cada agente por sí solo,  
15 evitando al mismo tiempo efectos secundarios adversos  
asociados típicamente con terapias alternativas. Por ejemplo,  
agentes anticáncer efectivos prolongan la capacidad de  
supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento celular de  
rápida proliferación asociado con el neoplasma o llevan a cabo  
20 una regresión del neoplasma.

Los compuestos de la fórmula (I) forman sales que  
también están dentro del alcance de esta invención. El  
término "sales" según se emplea en la presente, indica sales  
ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u  
25 orgánicos. Además, cuando un compuesto de la fórmula (I)

---

contiene tanto una porción básica, tal como pero no limitada a un grupo piridinilo, y una porción ácida tal como pero no limitada a un grupo fosfato diácido, los zwitteriones ("sales internas") pueden formarse y están incluidos dentro del

5 término "sales" según se usa en la presente. Las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas y fisiológicamente aceptables) se prefieren, aunque otras sales también son útiles, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante preparaciones. Las

10 sales de los compuestos de la fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el cual la sal se precipite o en un medio acuoso seguido por liofilización.

15 La frase "sales farmacéuticamente aceptables" según se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, incluye sales que contienen aniones o cationes farmacológicamente aceptables, tales como el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato,

20 fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, mesilato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metansulfonato, etansulfonato, sulfato,

25 bencensulfonato, p-toluensulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-

---

metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Los compuestos de la fórmula (I) forman sales que pueden, por ejemplo, usarse para aislar y/o purificar los compuestos de la fórmula (I). Las sales de los compuestos de la fórmula (I) pueden formarse al, por ejemplo, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con, por ejemplo, una cantidad equivalente de ácido o base en un medio que permita que la sal de esta manera formada, por ejemplo, ya sea precipitada o sea aislada por medio de liofilización.

Las sales ácidas ejemplares que pueden formar los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos y/u orgánicos incluyen, pero no están limitados a, por ejemplo, incluyen acetato, ascorbato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, bitartrato, citrato ácido, citrato, etansulfonato, formiato, fumarato, gentisinato, gluconato, glucuronato, glutamato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, isonicotinato, maleato, mesilato, metansulfonato, nitrato, pantotenato, fosfato, fosfato ácido, sacarato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, p-toluensulfonato, lactato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Estas sales pueden formarse de acuerdo con los métodos conocidos por una persona de capacidad ordinaria en la técnica.

Las sales básicas ejemplares que los compuestos de la fórmula (I) no pueden formar con bases inorgánicas y/u

orgánicas incluyen, pero no están limitadas a, por ejemplo, sales amonio; sales de metal alcalino, tales como, por ejemplo, sales sodio, litio y potasio; sales de metal alcalinotérreo, tales como, por ejemplo, sales calcio y magnesio; sales formadas con bases orgánicas, tales como, por ejemplo, benzatinas, diciclohexilaminas, 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (trisamina o tris), hidrabaminas (tales como, por ejemplo, N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas y t-butilaminas; sales formadas con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina y lisina y sales formadas usando agentes tales como, por ejemplo, haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros de metilo, etilo, propilo y butilo, bromuros y yoduros), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), y haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) para cuaternizar grupos que contienen nitrógeno básico. Estas sales pueden formarse de acuerdo con métodos conocidos por una persona de capacidad ordinaria en la técnica.

El término "profármaco" según se emplea en la presente indica un compuesto que, después de su administración a un sujeto, sufre conversión química mediante procesos

metabólicos o químicos para producir el compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo. Varias formas de profármacos se conocen bien en la técnica. Para ejemplos de estos derivados de profármaco, véase:

5           a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y *Methods in Enzymology*, vol. 112, pág. 309-396, editado por K. Widder et al. (Academic Press, 1985);

          b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, capítulo 5,  
10 "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard, pág. 113-191 (1991); y

          c) H. Bundgaard, *Advanced Drugs Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992).

          La frase "amplificación génica", según se usa en la  
15 presente significa la síntesis selectiva de un fragmento de ADN que resulta en varias copias del gen Met o fragmento del cromosoma en el cual Met es codificado.

          La frase "mutación de Met activada" según se usa en la presente significa un cambio selectivo en la secuencia de  
20 ADN de Met que resulta en una proteína Met que es fosforilada consecutivamente (es decir, permanentemente).

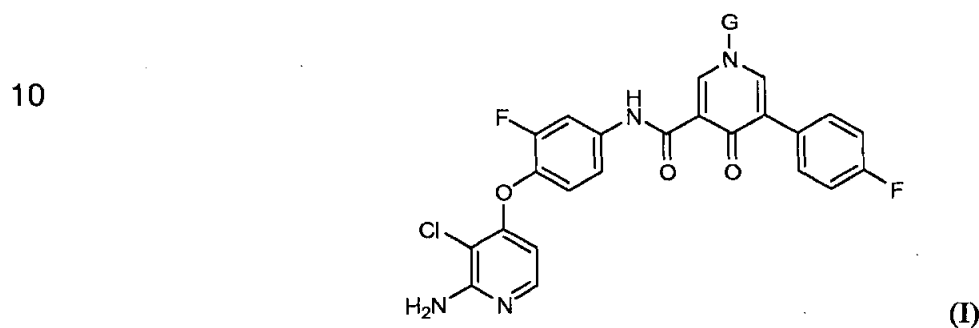
          La frase "estimulación de HGF", según se usa en la presente significa la capacidad de HGF para unirse a su receptor cognado (Met) de tal manera que active el receptor lo  
25 cual dé como resultado una respuesta fenotípica. En el caso

---

de Met, esto puede ser proliferación celular, motilidad, diferenciación y/o supervivencia.

El término "paciente" según se usa en la presente abarca todas las especies de mamíferos incluyendo  
5 humanos, vacas, caballos, perros y gatos; y de preferencia humanos.

En una modalidad, se proporcionan compuestos de la fórmula (I):



15 o sales de los mismos, en donde:

G es H,  $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ , o  $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$ ;

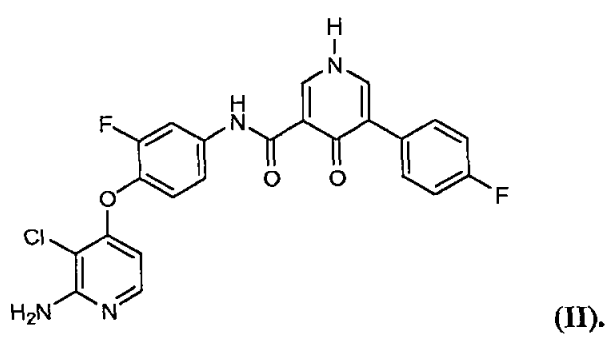
X es H o alquilo sustituido opcionalmente con uno o más de OH, halógeno, ciano y/o  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ;

Z es alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclo  
20 sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano; y/o  $-\text{NR}^3\text{R}^4$  y  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son independientemente H y/o alquilo.

En una modalidad, se proporciona el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en donde G es H. El compuesto  
25 de esta modalidad tiene una estructura representada por la

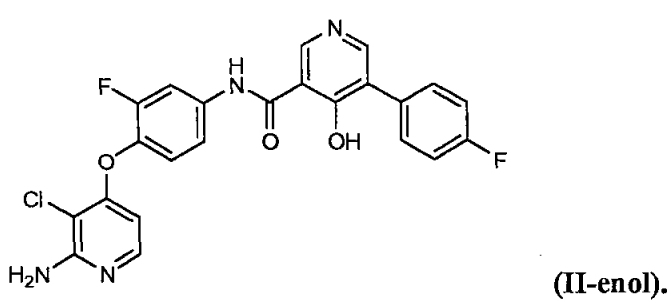
fórmula (II):

5



El compuesto de la fórmula (II) puede existir en la forma enol representada por la siguiente fórmula:

10



15

Según se usa en la presente, los términos "compuesto de la fórmula (II)" y "compuesto de la fórmula (I) en donde G es H" se refieren al compuesto de la fórmula (II) en la forma ceto, la forma enol o cualquier mezcla que comprenda las formas ceto y enol.

20

En otra modalidad, el compuesto de la fórmula (II) es provisto como una sal. Ejemplos de sales del compuesto de la fórmula (II) incluyen, pero no están limitadas a, sales ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico.

En una modalidad, se proporcionan compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos, en donde:

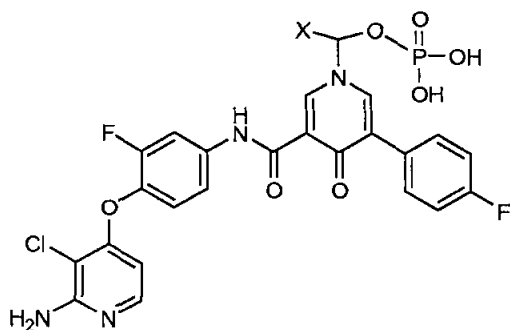
25

---

X es H o alquilo sustituido opcionalmente con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o  $-NR^1R^2$ ;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente H y/o alquilero.

En una modalidad, los compuestos de la fórmula (I) o sales  
15 de los mismos son provistos en los que G es  $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ ; X es H o  
alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  sustituido opcionalmente con uno o más de OH, halógeno,  
ciano y/o  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ; y  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son independientemente H y/o alquilo. Los  
compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la fórmula (III):

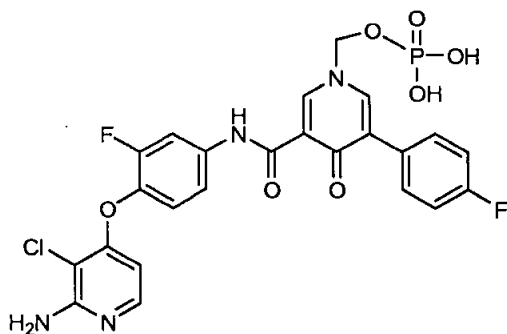


(III).

De preferencia, X es H, metilo, metilo sustituido,

etilo o etilo sustituido; muy preferiblemente, X es H o metilo, y más preferiblemente X es H. Los compuestos de la fórmula (III) pueden ser provistos como sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales etanolamina, bis-etanolamina, trisamina, bis-trisamina, o N-metil-D-glucamina. Un ejemplo de un compuesto de la fórmula (III) es el compuesto de la fórmula (IIIa):

10



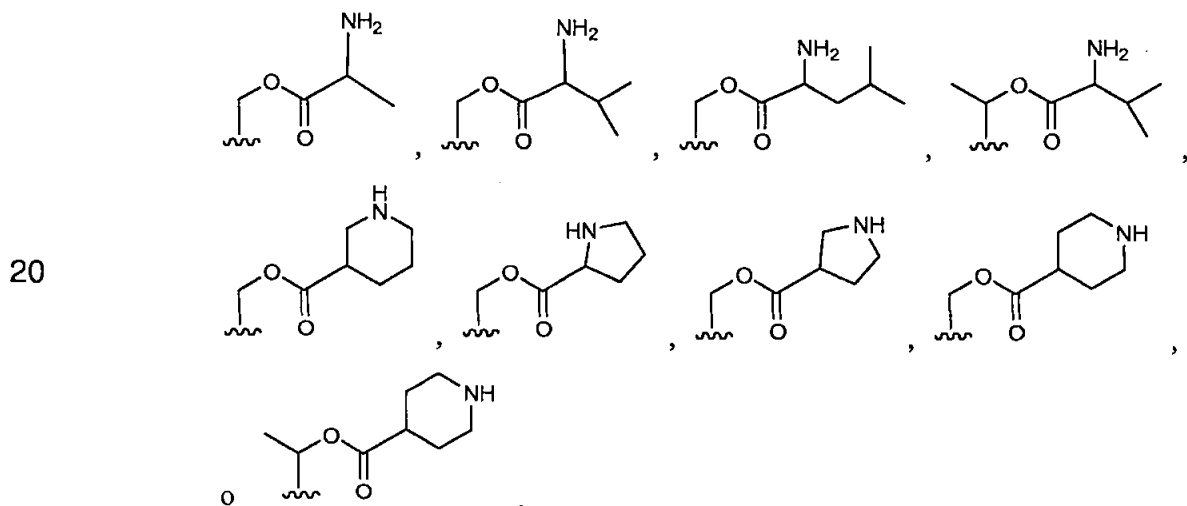
(IIIa),

el cual puede ser provisto como una sal. Las sales adecuadas del compuesto de la fórmula (IIIa) incluyen, pero no están limitadas a, sales etanolamina, bis-etanolamina, trisamina y bis-trisamina. Los compuestos de la fórmula (III) o sales de los mismos de esta modalidad son útiles como profármacos del compuesto de la fórmula (II).

En una modalidad, se proporcionan los compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos, en los que: G es -CHX-OC(=O)Z; X es H o alquilo sustituido opcionalmente con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; Z es alquilo, cicloalquilo, arilo, o heterociclo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano y/o -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; y R<sup>1</sup>,

$R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente H y/o alquilo. De preferencia, X es H, alquilo de  $C_1-C_4$  o alquilo de  $C_1-C_4$  sustituido; muy preferiblemente, H, metilo, etilo, metilo sustituido o etilo sustituido; y más preferiblemente, H o metilo. De preferencia, Z es alquilo de  $C_1-C_6$ , alquilo de  $C_1-C_6$  sustituido, cicloalquilo de  $C_3-C_6$  sustituido, fenilo sustituido, heterociclo monocíclico o bicíclico sustituido opcionalmente. Más preferiblemente, Z es alquilo de  $C_1-C_6$  sustituido con  $-NH_2$  o heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende un heteroátomo de nitrógeno, tal como grupos pirrolidinilo y piperidinilo. Los compuestos de la fórmula (II) o sales de los mismos de esta modalidad son útiles como profármacos del compuesto de la fórmula (II).

En otra modalidad, se proporcionan los compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos, en los que G es:



25 Los compuestos de esta modalidad pueden ser

provistos como sales. Los compuestos o sales de los mismos de esta modalidad son útiles como profármacos del compuesto de la fórmula (II).

En una modalidad, un compuesto de la fórmula (I) o  
5 una sal del mismo es provisto y el compuesto es:

*N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (1);

fosfato diácido de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4*H*)-il)metilo (2);  
10

2-aminopropanoato de (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4*H*)-il)metilo (3);

15 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4*H*)-il)metilo (4);

2-amino-4-metilpentanoato de (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4*H*)-il)metilo (5);  
20

piperidin-3-carboxilato de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4*H*)-il)metilo (6);

pirrolidin-2-carboxilato de (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-  
25

fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (7);

pirrolidin-3-carboxilato de (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (8);

5 piperidin-4-carboxilato de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (9);

piperidin-4-carboxilato de 1-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)etilo (10);

2-amino-3-metilbutanoato de (2S)-1-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)etilo (11); o

1-metilpiperidin-4-carboxilato de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (12).

El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor scatter (SF), debido a su capacidad para romper la formación de colonias *in vitro*, es una citocina derivada mesenquimáticamente que se sabe induce varias respuestas pleiotrópicas en células normales y neoplásicas (Sonnenberg et al., *J. Cell Biol.*, 123:223-235 (1993); Matsumoto et al., *Crit. Rev. Oncog.*, 3:27-54 (1992); y Stoker et al., *Nature*, 327:329-242 (1987)). Se sabe que estas respuestas incluyen proliferación en células tanto epiteliales

como endoteliales, disociación de colonias epiteliales en células individuales, estimulación de motilidad (motogénesis) de células epiteliales, supervivencia celular, inducción de morfogénesis celular (Montesano et al., *Cell*, 67:901-908 (1991)), y promoción de invasión (Stella et al., *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 12:1357-1362 (1999) y Stuart et al., *Int. J. Exp. Path.*, 81:17-30 (2000)), todos procesos críticos que subyacen a la metástasis. Se ha reportado también que HGF promueve angiogénesis (Bussolino et al., *J. Cell Biol.*, 119:629-641 (1992)). Además, HGF juega un papel crítico en regeneración tisular, sanación de heridas y procesos embrionarios normales, todos los cuales dependen tanto de motilidad como de proliferación celular.

HGF inicia estos procesos fisiológicos a través de la unión de alta afinidad a su receptor cognado, el receptor de proteína tirosina cinasa Met, un protooncogén identificado (Park et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A.*, 84:6379-6383 (1987) y Bottaro et al., *Science*, 251:802-804 (1991)). La forma madura de Met consiste en una subunidad  $\alpha$  externa altamente glicosilada así como una subunidad  $\beta$  con un gran dominio extracelular, un segmento de transmembrana y un dominio de tirosina cinasa citoplásmico. El acoplamiento a ligandos induce la dimerización de Met que da como resultado un receptor activado y autofosforilado. La activación de Met promueve las cascadas de transducción de señales como las

definidas por la transfosforilación de residuos de tirosina  
citoplásmicos clave responsables de reclutar varias proteínas  
efectoras (Furge et al., *Oncogéne*, 19:5582-5589 (2000)).  
Estas incluyen la subunidad p85 de la cinasa PI3; fosfolipasa  
5 Cy (Gaul et al., *Oncogéne*, 19:1509-1518 (2000)), proteínas  
adaptoras Grb2 y Shc, la proteína fosfatasa SHP2 y Gab1. Este  
último adaptador ha emergido como la principal molécula de  
apoyo hacia el extremo 3' que se vuelve fosforilada por  
tirosina en respuesta a la ocupación de ligandos (Schaeper et  
0 al., *J. Cell Biol.*, 149:1419-1432 (2000); Bardelli et al.,  
*Oncogéne*, 18:1139-1146 (1999) y Sachs et al., *J. Cell Biol.*,  
150:1375-1384 (2000)). La activación de otras moléculas de  
señalización ha sido reportada en células estimuladas por HGF,  
más notablemente Ras, MAP cinasa, STATs, ERK-1, -2 y FAK  
5 (Tanimura et al., *Oncogéne* 17:57-65 (1998); Lai et al., *J.*  
*Biol. Chem.*, 275:7474-7480 (2000) y Furge et al., *Oncogéne*,  
19:5582-5589 (2000)). El papel de muchas de estas moléculas de  
señalización ha estado bien establecido en proliferación  
celular.

10 Met, conocido también como receptor de factor de  
crecimiento de hepatocitos (HGFR), es expresado principalmente  
en células epiteliales pero también ha sido identificado en  
células endoteliales, mioplastos, células hematopoyéticas y  
neuronas motoras. La sobre-expresión de HGF y la activación  
15 de Met han estado asociadas con el inicio y progresión en un

---

número de diferentes tipos de tumor así como en la promoción de enfermedad metastásica. Evidencia inicial que liga Met al cáncer ha sido reportada por la identificación de mutaciones de sentido erróneo del dominio de cinasa, lo cual predispone a los individuos a carcinomas renales, papilares (PRC) y carcinomas hepatocelulares (HCC) (Lubensky et al., *Amer. J. Pathology*, 155:517-526 (1999)). Formas mutadas de Met también han sido identificadas en cáncer ovárico, HCC de niñez, carcinoma gástrico, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma pulmonar no microcítico, metástasis colorrectal (Christensen et al., *Cancer Res.*, 63:7345-7355 (2003); Lee et al., *Oncogéne*, 19:4947-4953 (2000) y Dierenzo et al., *Clin. Cancer Res.*, 1:147-154 (1995)). Además, evidencia adicional que soporta el papel de Met en cáncer se basa en la sobre-expresión de HGF y receptor Met en varios tumores incluyendo carcinomas de tiroides, ováricos y pancreáticos. También se ha demostrado que es amplificado en metástasis hepáticas de carcinomas colorrectales (Rong et al., *Cancer Res.*, 55:1963-1970 (1995); Rong et al., *Cancer Res.*, 53:5355-5360 (1993); Kenworthy et al., *Br. J. Cancer*, 66:243-247 (1992) y Scarpino et al., *J. Pathology*, 189:570-575 (1999)). TRP-Met (una forma activada similar a BCR/Abl en CML) ha sido descrita identificada en carcinoma gástrico humano (*Proc. Natl. Acad. Sci., E.U.A.*, 88:4892-4896 (1991)). En pacientes con carcinoma de seno invasivo y en un estudio reciente en

pacientes de cáncer pulmonar no microcítico, la expresión ya sea del receptor ligando es un predictor de supervivencia reducida, ligando más Met a progresión de tumor (Camp et al., *Cancer*, 86:2259-2265 (1999) y Masuya et al., *Br. J. Cancer*, 90:1555-1562 (2004)). En general, la mayoría de los tumores humanos y líneas de celulares tumorales de origen mesenquimático expresan inadecuadamente HGFR y/o HGF.

Numerosos datos experimentales soportan el papel de HGF y Met en invasión, crecimiento, supervivencia y progresión del tumor que llevan finalmente a metástasis. Preclínicamente, la expresión transgénica de HGF da como resultado un fenotipo metastásico (Takayama et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A.* 94:701-706 (1997)) y un Met amplificado/sobre-expresado espontáneamente transforma células NIH-3T3 (Cooper et al., *EMBO J.*, 5:2625-2628 (1986)).

Agentes biológicos tales como ribozimas, anticuerpos y ARN antisentido que se dirigen ya sea a HGF o Met han mostrado inhibir la tumorigénesis (Stabile et al., *Gene Therapy*, 11:325-335 (2004); Jiang et al., *Clin. Cancer Res*, 9:4274-4281 (2003) y Genentech US 6,214,344 (2001)). De esta manera, moduladores de cinasa de molécula pequeña y selectivos que se dirijan a Met se espera que tengan potencial terapéutico para el tratamiento de cánceres en los cuales la activación del receptor de Met juega un papel crítico en el desarrollo y progresión de tumores primarios y metástasis

secundarios. Se sabe también que HGF regula angiogénesis, un proceso crítico en crecimiento y diseminación de tumor. Por lo tanto, existe el potencial para que esta clase de moduladores impacten enfermedades dependientes de angiogénesis  
5 así como también pueden incluir entre otros, retinopatía diabética, degeneración macular, obesidad y enfermedad inflamatoria tal como artritis reumatoide.

El compuesto de la fórmula (II) es útil para el tratamiento de cáncer, por ejemplo, cánceres que dependen de  
0 la activación de Met. La activación de Met es regulada por amplificación génica, una mutación de Met activada y/o estimulación de HGF. Así, el tratamiento comprende administrar al paciente el compuesto de la fórmula (II) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Se ha  
15 encontrado que el compuesto de la fórmula (II) es especialmente útil para tratar cáncer debido a la potencia incrementada sobre inhibidores de Met cinasa conocidos. Además, el compuesto de la fórmula (II) es especialmente útil para tratar cáncer toda vez que tiene también la actividad  
20 como un inhibidor de VEGFR (receptor de factor de crecimiento endometrial vascular), tal como un inhibidor de VEGFR-2.

En una modalidad, se proporciona un método para tratar cáncer que comprende administrar a un mamífero que lo requiera un compuesto de la fórmula (I) o una sal  
25 farmacéuticamente aceptable del mismo. El método de esta

---

modalidad puede usarse para tratar una variedad de cánceres, incluyendo, pero no limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de seno, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, 5 cáncer ovárico, cáncer de páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, histiocitoma fibroso maligno (MFH), fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, melanoma y mesotelioma. De preferencia, el método de esta modalidad se usa para tratar 0 cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico o cáncer de vejiga. Los compuestos adecuados para su administración en el método de tratamiento en esta modalidad incluyen profármacos del compuesto de la fórmula (II), tales como compuestos de la fórmula (I) en los cuales G es -CHX- 5 OP(=O)(OH)<sub>2</sub> o -CHX-OC(=O)Z; X es H o alquilo sustituido opcionalmente con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; Z es alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano y/o -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H y/o 10 alquilo. De preferencia, X es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido; muy preferiblemente, H, metilo, etilo, metilo sustituido, o etilo sustituido; y más preferiblemente, H o metilo. De preferencia, el mamífero es un humano.

En una modalidad, se proporciona un método para 15 tratar cáncer que comprende administrar a un mamífero que lo

---

requiera el compuesto de la fórmula (II) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (II) o una sal o profármaco farmacéuticamente  
5 aceptable del mismo puede administrarse en este método. El método de esta modalidad se puede usar para tratar una variedad de cánceres, incluyendo pero no limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de seno, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer  
10 de hígado, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, MFH/fibrosarcoma, melanoma, mesotelioma y glioblastomas/astrocitomas.

De preferencia, el método de esta modalidad se usa  
15 para tratar cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico o cáncer de vejiga. De preferencia, el mamífero es un humano.

En una modalidad, se proporciona un método para tratar cáncer que comprende administrar a un mamífero que lo  
20 requiera uno o más profármacos del compuesto de la fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los profármacos. Por ejemplo, el método puede usarse para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más profármacos del compuesto de la fórmula (II) o sales farmacéuticamente  
25 aceptables de los profármacos. Después de su administración

---

en mamífero, el uno o más profármacos del compuesto de la fórmula (II) sufren una conversión química *in vivo* mediante procesos metabólicos o químicos para producir el compuesto de la fórmula (II). Una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más profármacos se refiere a la cantidad de profármacos administrada necesaria para proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (II) *in vivo*. De preferencia, se administra un profármaco en el método de esta modalidad. Muy preferiblemente, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un profármaco en el método de esta modalidad. Los profármacos adecuados incluyen compuestos de la fórmula (I) en los cuales G es -CHX-OP(=O)(OH)<sub>2</sub> o -CHX-OC(=O)Z; X es H o alquilo sustituido opcionalmente con uno o más de OH, halógeno, ciano y/o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; y Z es alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano, y/o -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H y/o alquilo. De preferencia, X es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido; muy preferiblemente, H, metilo, etilo, metilo sustituido o etilo sustituido; y más preferiblemente H o metilo. El método de esta modalidad se puede usar para tratar una variedad de cánceres incluyendo, pero no limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de seno, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de

páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, MFH/fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, melanoma y mesotelioma. Preferiblemente, el método de esta modalidad se usa para  
5 tratar cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico o cáncer de vejiga. De preferencia, el mamífero es un humano.

En una modalidad, se proporciona un método para tratar cáncer que comprende administrar a un mamífero que lo  
0 requiera el compuesto de la fórmula (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto de la fórmula (IIIa) es un profármaco del compuesto de la fórmula (II). En el presente método, una cantidad terapéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (IIIa) o una sal  
15 farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (IIIa) se refiere a la cantidad de la administración de profármaco que se requiere para proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (II) *in*  
20 vivo. El método de esta modalidad se puede usar para tratar una variedad de cánceres, incluyendo, pero no limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de seno, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de  
25 páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de

---

tiroides, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, MFH/fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, melanoma y mesotelioma. Preferiblemente, el método de esta modalidad se usa para tratar cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer 5 gástrico o cáncer de vejiga. De preferencia, el mamífero es un humano. Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula (IIIa) útiles en el método de esta modalidad incluyen la sal bis-etanolamina y la sal bis-trisamina.

0 En una modalidad, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer. De preferencia, en la presente modalidad, el cáncer que se somete a tratamiento es cáncer de 5 vejiga, cáncer de seno, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, melanoma, glioblastomas/astrocitomas, 10 MFH/fibrosarcoma o mesotelioma.

En una modalidad se proporciona un método para tratar cáncer en un mamífero, en donde el cáncer depende de la activación de Met, en donde la activación de Met es regulada por amplificación génica, una mutación de Met activada y/o 15 estimulación de HGF, que comprende administrar al paciente un

---

compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El método de esta modalidad puede usarse para tratar una variedad de cánceres, incluyendo, pero no limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de seno, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, 5 cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, MFH/fibrosarcoma, melanoma, mesotelioma y 0 glioblastomas/astrocitomas. De preferencia, el método de esta modalidad se usa para tratar cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico o cáncer de vejiga. Los compuestos adecuados para su administración en el método de tratamiento de esta modalidad incluyen profármacos del 15 compuesto de la fórmula (II), tales como compuestos de la fórmula (I) en los cuales G es  $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$  o  $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$ ; X es H o alquilo sustituido opcionalmente con uno o más de OH, halógeno, ciano y/o  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ; y Z es alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclo sustituido opcionalmente con 20 uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano y/o  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ; y  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son independientemente H y/o alquilo. De preferencia, X es H, alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  sustituido; muy preferiblemente, H, metilo, etilo, metilo sustituido, o etilo sustituido; y más preferiblemente, H o metilo. De 25 preferencia, el mamífero es un humano. De preferencia, se

---

administra una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el método de esta modalidad.

En una modalidad se proporciona un método para  
5 tratar cáncer en un mamífero, en donde el cáncer depende de la activación de Met, en donde la activación de Met es regulada por amplificación génica, una mutación de Met activada y/o estimulación de HGF, que comprende administrar al paciente un compuesto de la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente  
0 aceptable o profármaco del mismo. El método de esta modalidad puede usarse para tratar una variedad de cánceres, incluyendo, pero no limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de seno, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer hepático, cáncer pulmonar, cáncer  
5 ovárico, cáncer de páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, MFH/fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, melanoma y mesotelioma. De preferencia, el método de esta modalidad se usa para tratar cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello,  
10 cáncer gástrico o cáncer de vejiga. De preferencia, el mamífero es un humano. De preferencia, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o profármaco del mismo se administra en el método de esta modalidad.

25 En una modalidad, se proporciona un método para

tratar cáncer en un mamífero, en donde el cáncer depende de activación de Met, en donde la activación de Met se regula por amplificación génica, una mutación de Met activada y/o estimulación de HGF, que comprende administrar al paciente uno  
5 o más profármacos del compuesto de la fórmula (II) o sales de estos profármacos. Después de su administración al mamífero, el uno o más profármacos del compuesto de la fórmula (II) sufren conversión química *in vivo* mediante procesos metabólicos o químicos para producir el compuesto de la  
10 fórmula (II). Una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más profármacos se refiere a la cantidad de profármacos administrada que se requiere para proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (II) *in vivo*. De preferencia, un profármaco se administra en una  
15 cantidad terapéuticamente efectiva en el método de esta modalidad. Los profármacos adecuados incluyen compuestos de la fórmula (I) en los cuales G es G es  $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$  o  $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$ ; X es H o alquilo sustituido opcionalmente con uno o más de OH, halógeno, ciano y/o  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ; y Z es alquilo,  
20 cicloalquilo, arilo o heterociclo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano y/o  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ; y  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son independientemente H y/o alquilo. De preferencia, X es H, alquilo de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  o alquilo de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  sustituido; más preferiblemente, H, metilo, etilo, metilo sustituido, o etilo  
25 sustituido; y más preferiblemente, H o metilo. El método de

---

esta modalidad se puede usar para tratar una variedad de  
cáncer, incluyendo, pero no limitados a, cáncer de vejiga,  
cáncer de seno, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de  
cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de  
5 pulmón, cáncer ovárico, cáncer de páncreas/vesícula biliar,  
cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma,  
rabdomiosarcoma, MFH/fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas,  
melanoma y mesotelioma. De preferencia, el método de esta  
modalidad se usa para tratar cáncer de pulmón, cáncer de  
0 cabeza y cuello, cáncer gástrico o cáncer de vejiga.  
Preferiblemente, el mamífero es un humano.

En una modalidad, se proporciona un método para  
tratar cáncer en un mamífero en donde el cáncer depende de  
activación de Met, en donde la activación de Met es regulada  
5 por amplificación génica, una mutación de Met activada y/o  
estimulación de HGF, que comprende administrar al paciente un  
compuesto de la fórmula (IIIa) o una sal farmacéuticamente  
aceptable del mismo. El compuesto de la fórmula (IIIa) es un  
profármaco del compuesto de la fórmula (II). Una cantidad  
10 terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (II) se  
refiere a la cantidad del profármaco administrado necesaria  
para proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva del  
compuesto de la fórmula (II) *in vivo*. De preferencia, la  
cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula  
15 (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es

---

administrado. El método de esta modalidad también se puede usar para tratar una variedad de cánceres, incluyendo, pero no limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de seno, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, 5 cáncer de riñón, cáncer hepático, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, MFH/fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, melanoma y mesotelioma. De preferencia, el método de esta modalidad se 0 usa para tratar cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico o cáncer de vejiga. De preferencia, el mamífero es un humano.

En tratamiento de cáncer, una combinación de agentes quimioterapéuticos y/u otros tratamientos (por ejemplo, 5 terapia de radiación) es comúnmente adecuada. El segundo (o tercer) agente puede tener el mismo o diferente mecanismo de acción que el del agente terapéutico primario. Puede ser especialmente útil emplear combinaciones de fármacos citotóxicos en las que los dos o más fármacos que estén siendo 10 administrados actúen en diferentes maneras o en diferentes fases del ciclo celular y/o en donde los dos o más fármacos tengan toxicidades no traslapantes o efectos secundarios, y/o cuando los fármacos que estén siendo combinados tengan cada uno una eficacia demostrada para tratar el estado de 15 enfermedad particular manifestado por el paciente.

---

En una modalidad, se proporciona un método para tratar cáncer que comprende administrar a un mamífero que lo requiera un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable por fármaco al mismo; y  
5 administrar uno o más agentes anticáncer adicionales.

La frase "agente anticáncer adicional" se refiere a un fármaco seleccionado de cualquiera o más de los siguientes: agentes alquilantes (incluyendo mostrazas nitrogenadas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, derivados de etilenimina  
0 y triacenos); anti-angiogénicos (incluyendo inhibidores de metaloproteinasa de matriz); antimetabolitos (incluyendo inhibidores de adenosina desaminasa, antagonistas de ácido fólico, análogos de purina y análogos de pirimidina); los antibióticos o anticuerpos (incluyendo todos los anticuerpos  
5 monoclonales, anticuerpos CTLA-4, antraciclinas); inhibidores de aromatasa; modificadores de respuesta del ciclo celular; enzimas; inhibidores de farnesil-proteína transferasa; agentes hormonales y anti-hormonales y esteroides (incluyendo análogos sintéticos, glucocorticoides, estrógenos/anti-estrógenos [por  
10 ejemplo, SERMs], andrógenos/anti-andrógenos, progestinas, agonistas del receptor de progesterona y agonistas y antagonistas de hormona liberadora luteinizante [LHRH])); moduladores del sistema de receptor de factor de crecimiento tipo insulina (IGF)/factor de crecimiento tipo insulina (IGFR)  
15 (incluyendo inhibidores de IGFR1); inhibidores de señalización

de integrinas; inhibidores de cinasa (incluyendo varios inhibidores de cinasa y/o inhibidores de Src cinasa o Src/abl, inhibidores de cinasa dependiente de ciclina [CDK], anticuerpos panHer, Her-1 y Her-2, inhibidores de VEGF, 5 incluyendo anticuerpos anti-VEGF, inhibidores de EGFR, inhibidores de proteína activada por mitógeno [MAP], inhibidores de MEK, inhibidores de Aurora cinasa, inhibidores de PDGF y otros inhibidores de tirosina cinasa o inhibidores de serina/treonina cinasa; agentes de alteración de 0 microtúbulos, tales como ecteinascidinas o sus análogos y derivados; agentes estabilizadores de microtúbulos tales como taxanos y las epotilonas que ocurren naturalmente y sus análogos sintéticos y semi-sintéticos; agentes de desestabilización de unión a microtúbulos (incluyendo vinca 5 alcaloides); inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de prenil-proteína transferasa; complejos de coordinación con platino; inhibidores de la transducción de señales y otros agentes usados como agentes anticáncer y citotóxicos tales como modificadores de respuesta biológica, factores de 10 crecimiento y moduladores inmunes.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros tratamientos anticáncer útiles en el tratamiento de cáncer u otras enfermedades proliferativas. La invención en la 15 presente comprende además el uso del compuesto de la fórmula

---

(I) o sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo en la preparación de medicamentos para el tratamiento de cáncer, y/o comprende envasar el compuesto de la fórmula (I) junto con instrucciones de que el compuesto se puede usar en combinación con otros agentes anticáncer o citotóxicos y tratamientos para el tratamiento de cáncer. La presente invención comprende además combinaciones del compuesto de la fórmula (I) y uno o más agentes adicionales en forma de kit, por ejemplo, en donde son envasados juntos opuestos en envases separados para venderse juntos como un kit, o cuando se envasen para ser formulados juntos.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular o co-administrar con otros agentes terapéuticos que se seleccionen por sus resultados particulares en resolver los efectos secundarios asociados con las afecciones mencionadas arriba. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse como agentes para impedir que la náusea, hipersensibilidad, irritación gástrica, tales como antieméticos  $H_1$  y  $H_2$  y antihistamínicos de  $H_1$  y  $H_2$ .

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbonos y métodos adicionales y por lo tanto existir en dos o más formas estereoisoméricas. La presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales posibles, las formas tautoméricas individuales de los mismos, junto con mezclas de los mismos.

La separación de diastereoisómeros puede lograrse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, mediante cristalización fraccional, cromatografía o H.P.L.C. de una mezcla estereoisomérica de un compuesto de la presente invención o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Un enantiómero individual del compuesto también se puede preparar a partir de un intermediario ópticamente puro correspondiente mediante resolución, tal como H.P.L.C. del racemato correspondiente usando un soporte quiral adecuado o mediante cristalización fraccional de las formas diastereoisoméricas formadas por la reacción del racemato correspondiente con un ácido o base ópticamente activo adecuado, según sea adecuado.

También se abarca dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas de acuerdo con el compuesto de la fórmula (I) o una sal y profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con uno o más vehículos y/o portadores y diluyentes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables (conocidos colectivamente como materiales "portadores") y, si se desea, otros ingredientes activos. Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser administrados mediante cualquier ruta adecuada, de preferencia en forma de una composición farmacéutica adaptada para esta ruta y en una dosis efectiva para el tratamiento deseado. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo,

ser administrados oralmente, mucosalmente o parenteralmente incluyendo técnicas de intravascularmente, intravenosamente, intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente e intresternalmente e infusión, en formulaciones únicas de dosis  
5 que contengan varios portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente  
0 lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente desintegrante tal como crospovidona. La mezcla portadora se puede llenar en una cápsula de gelatina o comprimirse como una tableta.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta  
5 invención pueden procesarse de acuerdo con métodos convencionales de farmacia para incluir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluyendo humanos y otros animales.

Para administración oral, una composición  
10 farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, una tableta, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se hace de preferencia en forma de una dosis única que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Ejemplos de estas dosis únicas son tabletas o  
15 cápsulas. Por ejemplo, estos pueden contener una cantidad de

---

ingrediente activo de aproximadamente 1 a 2,000 mg, de preferencia alrededor de 1 a 500 mg, muy preferiblemente alrededor de 5 a 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un humano u otro animal puede variar ampliamente dependiendo de la afección del paciente y otros factores, pero, una vez más, se puede determinar usando métodos de rutina.

Las cantidades de compuestos que se administran en el régimen de dosificación para tratar una condición de enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención dependen de una variedad de factores, incluyendo la edad, peso, sexo y condición médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la severidad de la enfermedad, la ruta y frecuencia de administración y el compuesto particular empleado. Así, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero se puede determinar rutinariamente usando métodos estándares. Una dosis diaria de aproximadamente 0.01 a 1,500 mg/kg de peso corporal, de preferencia entre alrededor de 0.05 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y más preferiblemente entre alrededor de 0.1 a 20 mg/kg de peso corporal, puede ser adecuada. La dosis diaria puede administrarse en 1 a 4 dosis al día.

Para propósitos terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se coordinan ordinariamente con uno o más adyuvantes adecuados para la ruta de administración indicada. Si se administran oralmente, los compuestos pueden mezclarse

---

con lactosa, sucrosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, 5 gelatina, goma acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y luego tabletearse o encapsularse para administración conveniente. Estas cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de formulación controlada como puede ser provista en una dispersión del compuesto activo en 0 hidroxipropilmetilcelulosa.

La fase oleosa de las emulsiones que comprenden compuestos de la fórmula (I) puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender 5 una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. De preferencia, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizador. Se prefiere también incluir tanto un aceite como una grasa. 10 Juntos, los emulsionantes con o sin estabilizadores constituyen la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y grasa constituyen la llamada base para ungüento emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones en crema. Los emulsionantes y estabilizadores 15 de emulsión adecuados para usarse en la formulación de la

presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diesterato de glicerilo solo o con una cera u otros materiales bien conocidos en la  
5 técnica.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, toda vez que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites probablemente usados en  
0 formulaciones de emulsión farmacéutica es muy baja. Así, la crema debe de preferencia ser un producto no grasoso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar derrame de tubos u otros recipientes. Los ésteres alquílicos mono o dibásicos de cadena recta o ramificada tales como di-  
5 isoadipato, estearato de isocetilo, diéster propilenglicólico de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oletato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada pueden ser usados. Estos pueden usarse solos o en  
0 combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, líquidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales pueden ser usados.

Las formulaciones para administración parenteral  
5 pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para

---

inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos estériles o gránulos usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para uso en las formulaciones para administración oral o al usar otros agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de ajonjolí, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o varios reguladores de pH. Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica. El ingrediente activo también se puede administrar mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, CAPTISOL®), solubilización de co-solventes (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, aceites estériles y fijos se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para ese propósito cualquier

aceite fijo blando puede emplearse, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, reguladores de pH, etc. Las tabletas y píldoras también pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos. Estas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes edulcorantes, humectantes, saborizantes y perfumantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo; y opcionalmente un agente adicional seleccionado de un agente inhibidor de cinasa (molécula pequeña, polipéptido, anticuerpo, etc.), un inmunosupresor, un agente anticáncer, un agente anti-viral, agente anti-inflamatorio, agente antifúngico, antibiótico o un compuesto de hiperproliferación anti-vascular; y cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternas de esta invención comprenden un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador, adyuvante o vehículo

farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden comprender opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluyendo, por ejemplo, agentes inhibidores de cinasa (molécula pequeña, polipéptido, anticuerpo, etc.),  
5 inmunosupresores, agentes anticáncer, agentes antivirales, agentes anti-inflamatorios, agentes antifúngicos, antibióticos o compuestos anti-hiperproliferación vascular.

Los portadores, adyuvantes y vehículos  
0 farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármaco auto-emulsionantes (SEDDS) tales como d-alfa-  
5 tocoferol, polietilenglicol 1000, succinato, agentes tensioactivos usados en formas de dosis farmacéutica tales como Tweens u otras matrices de suministro poliméricas, proteínas de suero tales como albúmina de suero humano, sustancias reguladoras de pH tales como  
10 fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales  
15 zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio,

---

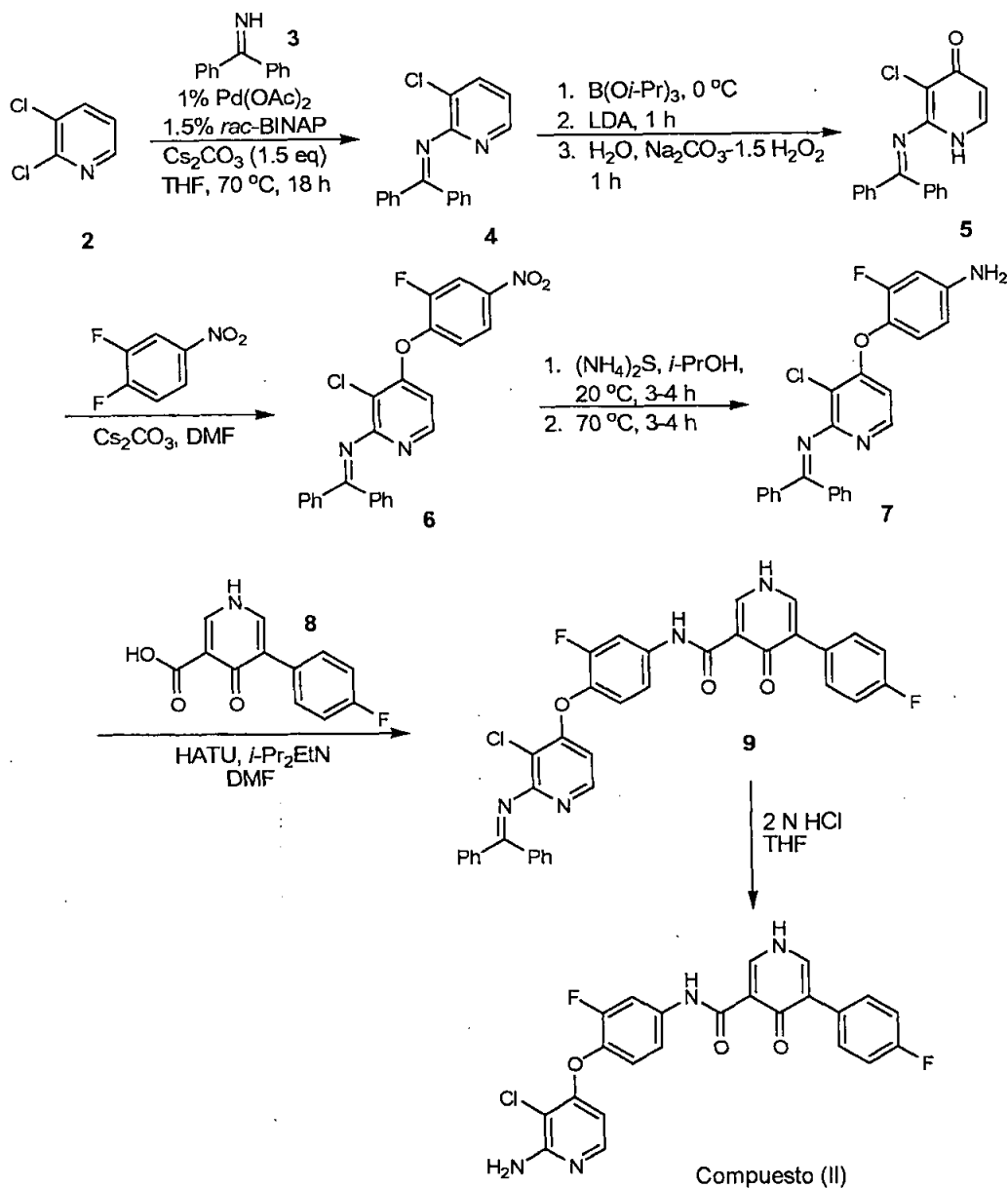
polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa  
5 de lana. Ciclodextrinas tales como alfa-, beta- y gama-ciclodextrina o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropilciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también pueden ser usados  
0 adecuadamente para incrementar el suministro de los compuestos de las fórmulas descritos en la presente.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción 1 a 4. Los compuestos son sintetizados  
5 fácilmente usando métodos sintéticos conocidos por alguien experto en la técnica. Los solvatos (por ejemplo, hidratos y sales) de los compuestos descritos también están dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación y formación de  
10 sales se conocen generalmente en la técnica. En consecuencia, los compuestos y ejemplos de la presente invención pueden estar en la forma libre o hidratada, y pueden obtenerse mediante métodos ejemplificados en los siguientes esquemas de reacción abajo.

15 El compuesto de la fórmula (II) puede

prepararse fácilmente usando la secuencia sintética  
delineada en el esquema de reacción 1. La reacción de  
2,3-dicloropiridina (2) con difenilmetanimina (3) en  
presencia de una cantidad catalítica de acetato de  
5 paladio (II), BINAP racémico (2,2'-  
bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftileno) y carbonato de  
cesio en THF puede dar la imina benzofenona 4. La  
metalación-borilación-oxidación del intermediario 4  
como se indicó en el esquema de reacción 1 puede  
0 proporcionar 3-cloro-2-(difenilmetilenoamino)piridin-  
4(1H)-ona (5), la cual se puede tratar después  
inmediatamente con 1,2-difluoro-4-nitrobenceno y una  
base, tal como carbonato de cesio para dar el  
intermediario 6. La reducción quimioselectiva del  
5 sustituyente nitro del intermediario 6 con por ejemplo  
sulfuro de amonio en isopropanol, puede proporcionar  
la amina 7. El intermediario 7 puede ser después  
acoplado a ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-  
dihidropiridin-3-carboxílico (8) usando reactivos de  
10 acoplamiento de péptidos estándares, tales como  
hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-  
N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) para obtener el  
intermediario 9. La hidrólisis catalizada con ácido  
de la imina 9 puede proporcionar después el compuesto  
25 (II) deseado.

---

Esquema de reacción 1

0

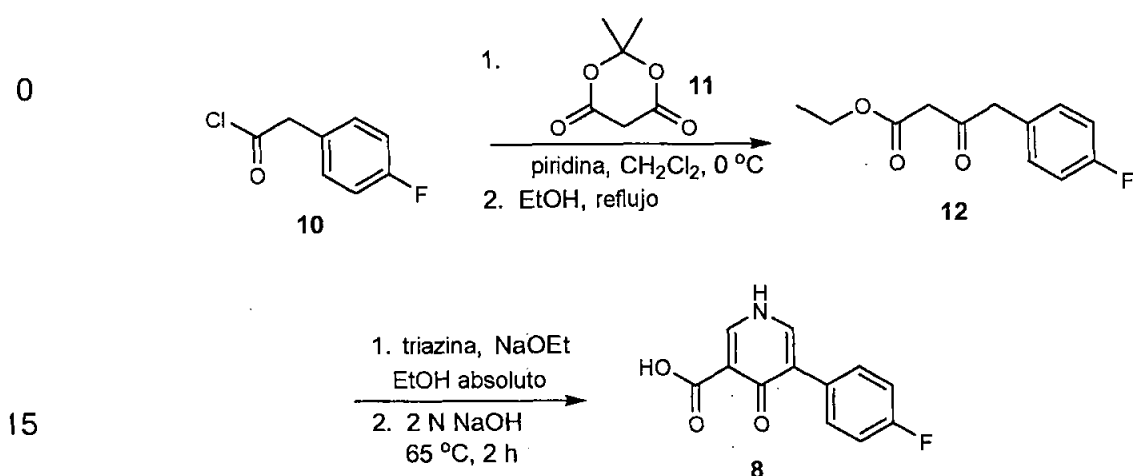
15

20

El intermediario, ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (8) puede obtenerse usando la química descrita en el esquema de reacción 2. Así, cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo (10) puede tratarse con 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (ácido de Meldrum) en presencia de

piridina y el aducto resultante puede llevarse a reflujo en etanol para dar 4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (12). El tratamiento del intermediario 12 con triazina y etóxido de sodio en etanol puede dar el intermediario de éster necesario, el cual puede hidrolizarse fácilmente en presencia de hidróxido de sodio a temperatura elevada para dar el intermediario 8.

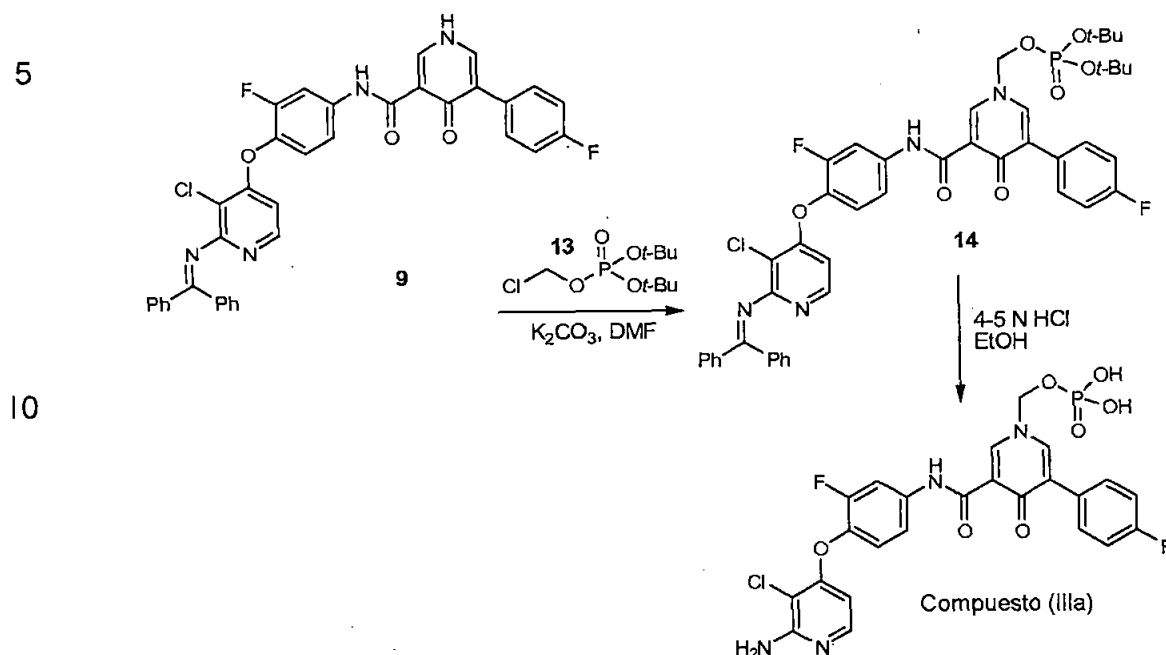
Esquema de reacción 2



El profármaco de fosfato, compuesto (IIIa), el cual incluye el amarre de un grupo fosfato al nitrógeno de piridinona del compuesto (II) por medio del enlazador de hidroximetilo auto-cortable, se puede preparar usando la ruta sintética descrita en el esquema de reacción 3. El tratamiento del intermediario 9 con fosfato de di-ter-butilo y clorometilo (13, véase: PCT WO 2005/090367) en presencia de una base, tal como carbonato de potasio en DMF puede proporcionar el intermediario 14 protegido. La desprotección

global de 14 bajo condiciones ácidas en etanol puede dar el profármaco de fosfato deseado, compuesto (IIIa).

### Esquema de reacción 3

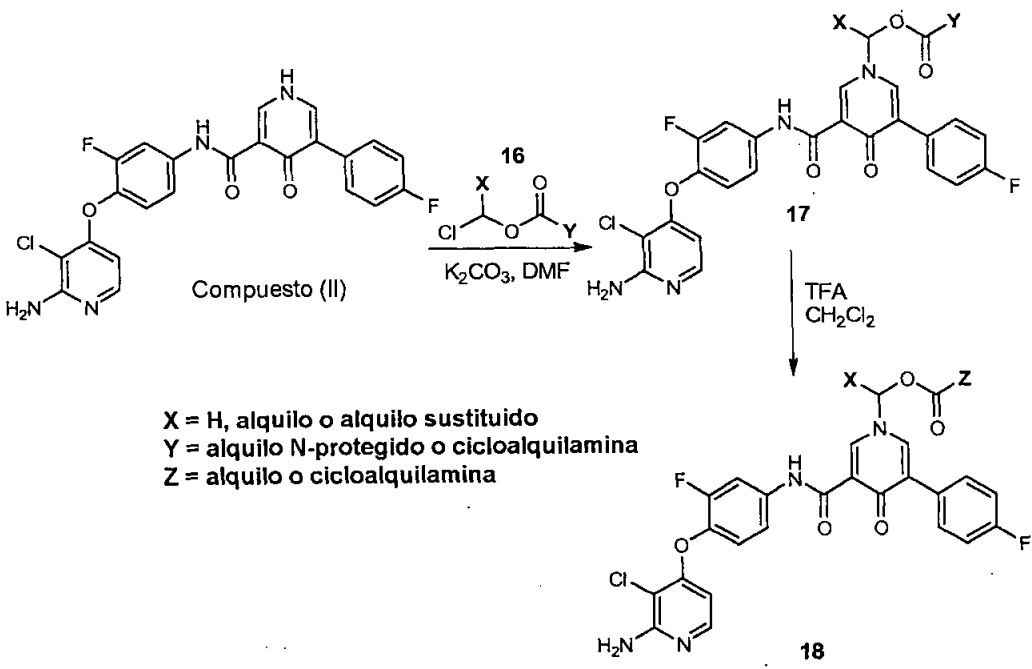


15 Los aminoácidos también pueden ser unidos al compuesto (II) por medio del enlazador de hidroximetilo, de una manera similar a aquella descrita arriba usando la secuencia sintética ilustrada en el esquema de reacción 4. Los ésteres clorometílicos 16, derivados de los aminoácidos N-  
20 protegidos correspondientes (usando los procedimientos descritos en *Synth. Commun.*, 14:857-864 (1984) y *Synth. Commun.*, 24:767-772 (1994)) pueden hacerse reaccionar con el compuesto (II) en presencia de una base, tal como carbonato de potasio para dar el intermediario 17. La remoción del grupo  
25 protector nitrógeno, en este caso un grupo Boc (carbamato de

t-butilo) bajo condiciones ácidas puede dar el profármaco de éster de aminoácido 18 deseado.

Esquema de reacción 4

5



0

15

Ejemplos

La invención se define más en los siguientes ejemplos. Debe entenderse que los ejemplos se dan a manera de ilustración únicamente. A partir de la descripción anterior y los ejemplos, alguien experto en la técnica puede establecer las características esenciales de la invención, y sin alejarse del espíritu y alcance de la misma, puede hacer varios cambios y modificaciones para adaptar la invención a varios usos y condiciones. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos mostrados en la presente abajo, sino es más bien definida por las reivindicaciones anexas a la

20

25

misma.

Todas las reacciones se llevaron a cabo con agitación magnética continua bajo una atmósfera de nitrógeno seco o argón. Todas las evaporaciones y concentraciones se  
5 llevaron a cabo en un evaporador giratorio bajo presión reducida. Se usaron reactivos comerciales según se recibieron sin purificación adicional. Los solventes fueron grados anhidro comercial y se usaron sin secado o purificación adicionales. La cromatografía por vaporización se llevó a  
0 cabo usando gel de sílice (EMerck Kieselgel 60, 0.040-0.060 mm).

La HPLC de fase inversa (RP) analítica se llevó a cabo usando una columna Phenomenex Luna C18 S5 4.6 mm x 50 mm o una columna YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm. En cada caso un  
5 gradiente lineal de 4 minutos (de 100% A: %0 B a 0% A: 100% B) se usó con el siguiente sistema de fase móvil: A = 90% de H<sub>2</sub>O/MeOH + 0.2% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; B = 90% de MeOH/H<sub>2</sub>O + 0.2% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> a velocidad de flujo = 4 mL/min y detección a 220 nm.

La HPLC de fase inversa preparativa (RP) se llevó a  
10 cabo con una elución de gradiente lineal usando 10% de metanol, 90% de agua, 0.1% de TFA (solvente A) y 90% de metanol, 10% de agua, 0.1% de TFA (solvente B) y detección a 220 nm en una de las siguientes columnas: columna A - Shimadzu S5 ODS-VP 20 x 100 mm con una velocidad de flujo de 20 mL/min;  
15 B - columna YMC S5 ODS 30 x 100 mm con una velocidad de flujo

de 20 mL/min; C - columna Phenomonex 30 x 250 mm con una velocidad de flujo de 10 mL/min; D - columna YMC S5 ODS 20 x 250 mm con una velocidad de flujo de 10 mL/min; E - columna YMC S10 ODS 50 x 500 mm con una velocidad de flujo de 50 mL/min; o F - columna YMC S10 ODS 30 x 500 mm con una velocidad de flujo de 20 mL/min.

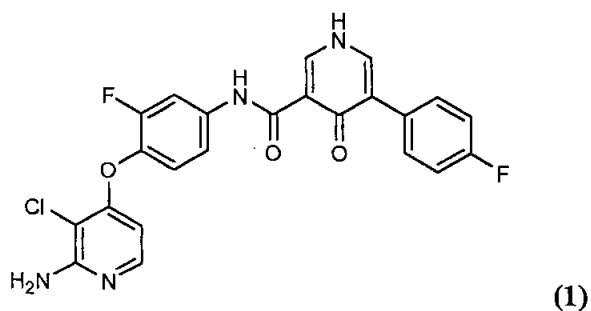
El producto final se caracterizó mediante  $^1\text{H}$  RMN, RP HPLC, espectrometría de masas de ionización por electroaspersión (ESI MS) o de ionización a presión atmosférica (API MS). Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se obtuvieron ya sea en un instrumento Bruker 400 MHz o JEOL de 500 MHz. Las fuerzas de campo son expresadas en unidades de  $\delta$  (partes por millón, ppm) en relación a los picos de solvente, y las multiplicidades pico se designan como sigue: s, singulete, d, doblete; dd, doblete de dobletes; dm, doblete de multipletes; t, triplete; q, cuarteto; br s, singulete amplio, m, multiplete.

Se usan las siguientes abreviaturas para los reactivos usados comúnmente. Boc o BOC: carbamato de t-butilo; Fmoc: carbamato de 9H-fluorenilmetilo; TEA: trietilamina; NMM: N-metilmorfolina; Ms: metansulfonilo; DIEA o DIPEA: diisopropiletetilamina o base de Hunig; NMP: N-metilpirrolidinona; reactivo BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(trimetilamino)fosfonio; DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida; EDCI: clorhidrato 1-

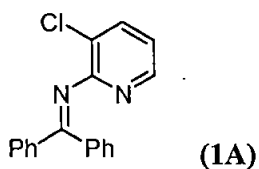
(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; RT o rt: temperatura ambiente;  $t_R$ : tiempo de reacción; h: hora(s); min: minuto(s); PyBroP: hexafluorofosfato de bromotripirrolidino-fosfonio; HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-  
 5 *N,N,N',N'*-tetrametiluronio; TBTU: tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; DMAP: 4-*N,N*-dimetilaminopiridina; HOBT o. HOBT: hidroxibenzotriazol; Na(OAc)<sub>3</sub>BH: triacetoxiborohidruro de sodio; HOAc: ácido acético; TFA: ácido  
 10 trifluoroacético; LiHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio; DMSO: sulfóxido de dimetilo; MeCN: acetonitrilo; MeOH: metanol; EtOAc: acetato de etilo; DMF: dimetilformamida; THF: tetrahidrofurano; DCE: 1,2-dicloroetano; Et<sub>2</sub>O: éter dietílico; DCM: diclorometano o  
 15 cloruro de metileno; *m*-CPBA: ácido 4-cloroperoxibenzoico; BINAP racémico: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftileno.

### Ejemplo 1

*N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Preparación 1A: 3-cloro-N-(difenilmetilen)piridin-2-  
amina

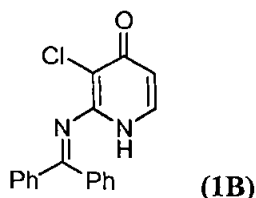


5

2,3-Dicloropiridina (105.00 g, 710 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.98 g, 17.74 mmoles), rac-BINAP (16.57 g, 26.61 mmoles), carbonato de cesio (346.76 g, 1065 mmoles), THF (1.05 L) y benzofenona imina (124.67 mL, 745 mmoles) se añadieron a un reactor CHEMGLASS® de 2 litros equipado con un agitador mecánico y condensador de reflujo. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 18 horas. El material se filtró, se lavó con THF (100 mL). El filtrado resultante se concentró al vacío a un volumen de 1/3 y se usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>). δ 6.79 (dd, 1 H, J = 4.6, 7.6 Hz), 7.19-7.60 (m, 9 H), 7.79-7.95 (m, 2 H), 8.16 (dd, 1 H, J = 1.5, 5.1 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 293.1 (M + H)<sup>+</sup>.

5

Preparación 1B: 3-Cloro-2-(difenilmetilenamino)piridin-4(1H)-ona



10

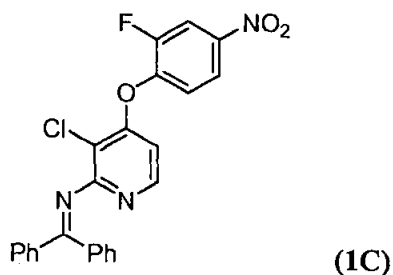
A un reactor CHEMGLASS® de 4-L (equipado con embudo de adición, cubierto en nitrógeno) se le añadieron: 3-cloro-N-(difenilmetilen)piridin-2-amina cruda y borato de

15

triisopropilo (196.38 mL, 852 mmoles). La solución resultante se enfrió a 0°C. A un reactor separado se le añadieron diisopropilamina (169.78 mL, 1207 mmoles) y THF (1.05 L). Esta solución se enfrió a 0°C y se añadió lentamente *n*-butil  
5 litio (683.22 mL, 923 mmoles). Después de agitar a 0°C, esta solución se añadió lentamente a la primera solución. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos sin el baño de enfriamiento (la HPLC indicó consumo de material de partida). Se añadió agua (1.05 L) a la mezcla, seguida por la adición de  
0 percarbonato de sodio (336.34 g, 1065 mmoles) en una porción. Esta mezcla se dejó agitar a 20°C durante 1 h. Se añadió lentamente una solución saturada de NaHSO<sub>3</sub> (~1 L). La capa acuosa se removi6 y se añadió DMF (840.00 mL) a la capa orgánica y el THF fue destilado (cambio de solventes de THF a  
15 DMF). El DMF se us6 sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.02 (d, 1 H, *J* = 7.1 Hz), 7.10 (d, 1 H, *J* = 7.1 Hz), 7.20-7.80 (m, 10 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 309.07 (*M* +)<sup>+</sup>.

Preparación 1C: 3-Cloro-*N*-(difenilmetilen)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina

20



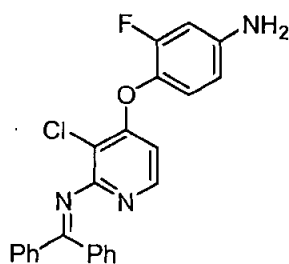
25

A un reactor CHEMGLASS<sup>®</sup> de 2L se le añadió la 3-

cloro-2-(difenilmetilenamino)piridin-4(1H)-ona cruda (de arriba, ahora en DMF) y carbonato de cesio (300.52 g, 923 mmoles) seguido por la adición de 3,4-difluoronitrobenceno (118.15 mL, 1065 mmoles). La mezcla se calentó a 5 aproximadamente 90°C con agitación durante 2 h. La mezcla se enfrió a 25°C con agitación durante 10 min. A esta solución se le añadió agua (1 L). La mezcla se extrajo con EtOAc (1 L) y la fase acuosa se descartó. Los orgánicos se concentraron para dar un aceite. El aceite se disolvió en EtOH (200 mL) 0 (algunas veces se requirió calentamiento). Luego de que la solución se dejó reposar a 25°C durante 4 horas, se recogió un sólido por filtración para dar 3-cloro-N-(difenilmetilen)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina (104.00 g; 32.73% de rendimiento) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.52 5 (d, 1 H, J = 5.6 Hz), 6.80 (dd, 1 H, J = 8.1, 9.1 Hz), 7.21-7.60 (m, 8 H), 7.78-7.95 (m, 2 H), 8.00 (m, 1 H), 8.11 (dd, 1 H, J = 2.5, 9.6 Hz), 8.17 (d, 1 H, J = 5.6 Hz); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 448.01 (M + H)<sup>+</sup>.

Preparación 1D: 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-N-(difenilmetilen)piridin-2-amina

20



(1D)

25

Se añadieron los siguientes materiales a un reactor

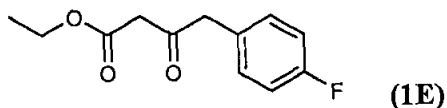
---

CHEMGLASS® de 2 L: 3-cloro-*N*-(difenilmetilen)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina (110.00 g, 221 mmoles), alcohol isopropílico (990.00 mL), sulfuro de amonio (~ 40% en agua, 297.00 mL, 2324 mmoles). La mezcla se dejó agitar a 20°C durante 3-4 h. No se detectó 3-cloro-*N*-(difenilmetilen)-4-(2-fluoro-3-nitrofenoxi)piridin-2-amina mediante análisis HPLC. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se dejó agitar durante 3-4 h. Una vez que se completó la reacción, se añadió agua (14 mL/g•LR). La mezcla de reacción se enfrió a 20°C (temperatura de reacción) durante 1 h. Después de enfriar se precipitó un sólido y se filtró y se lavó con agua (12.5 mL/g•LR), seguido por heptano:MTBE (4:1; 5 mL/g•LR). Después de LOD (~25%), 95.3 g de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-*N*-(difenilmetilen)piridin-2-amina cruda (90AP) fueron obtenidos.

La 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-*N*-(difenilmetilen)piridin-2-amina cruda se disolvió en *n*-BuOAc (7 mL/g•LR) al calentar a aproximadamente 85°C. A 85°C, se añadió por goteo heptano (7 mL/g•LR) hasta que la solución se hiciera turbia. La solución se dejó después enfriar a 20°C con agitación. Una vez a 20°C, la suspensión se añejó durante 8 horas. El sólido se filtró, se lavó con heptano (5 mL/g•LR), y luego se secó durante la noche en un horno de vacío a 60°C para dar 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-*N*-(difenilmetilen)piridin-2-amina (62.53 g; 67.69% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ

6.23 (dd, 1 H,  $J = 1.0, 5.6$  Hz), 6.43 (m, 1 H), 6.49 (dd, 1 H,  $J = 2.5, 12.1$  Hz), 6.92 (t, 1 H,  $J = 8.6$  Hz), 7.25-7.60 (m, 8 H), 7.87 (m, 2 H), 7.95 (d, 1 H,  $J = 6.1$  Hz); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  418.6 (M + H)<sup>+</sup>.

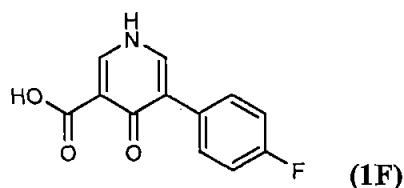
5                      Preparación 1E: 4-(4-Fluorofenil)-3-oxobutanoato de etilo



A una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona  
10 (ácido de Meldrum, 8.0 g, 56 mmoles) disuelta en cloruro de metileno anhidro (100 mL) y piridina (11 mL), a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió lentamente cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo (7.6 mL, 9.6 g, 56 mmoles). La solución roja se agitó a 0°C durante 1.5 h. La mezcla de  
15 reacción se trató con HCl 1 N (13 mL) y se diluyó con cloruro de metileno (200 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron y se concentraron al vacío para dar 5-(2-(4-fluorofenil)acetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona. El  
20 intermediario fue suspendido en etanol absoluto (150 mL) y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 4 horas. El solvente se removió después al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna por vaporización (SiO<sub>2</sub>, 230-400 mallas, 8:1 de hexano-acetato de etilo elución de  
25 gradiente) para dar el producto deseado (4.6 g, 37%). <sup>1</sup>H RMN

(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.23-7.15 (m, 2 H), 7.05-6.98 (m, 2 H), 4.18 (q, 2 H,  $J = 7.0$  Hz), 3.81 (s, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 1.26 (t, 3 H,  $J = 7.0$  Hz); MS(ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  225 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación 1F: Ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

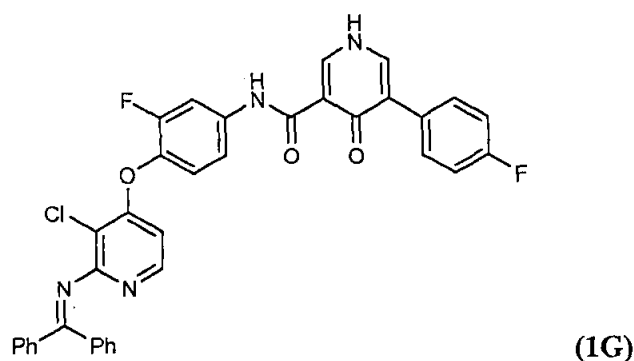


A una solución de 4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (4.6 g, 21 mmoles) en etanol absoluto (45 mL) se le añadió solución de NaOEt (solución de NaOEt al 21% en EtOH, 7.7 mL) y triazina (1.67 g, 21 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 85°C durante 1.5 horas, se enfrió a la temperatura ambiente y se trató con una porción adicional de triazina (0.08 g, 1 mmol) y solución de NaOEt (solución de NaOEt al 21% en EtOH, 0.4 mL). La mezcla de reacción se calentó durante una hora más y se concentró al vacío. El residuo se trató con HCl 1N hasta que el pH de la reacción fuera de alrededor de 2. El precipitado se recogió para dar el intermediario de éster deseado, 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (4.5 g, 83%) como un sólido amarillo. MS(ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  262 (M+H)<sup>+</sup>.

El éster anterior (1.0 g, 3.8 mmoles) se disolvió en NaOH 2N (20 mL) y se calentó a 65°C durante 2 h. La mezcla clara resultante se enfrió a la temperatura ambiente y los

sólidos se filtraron. El filtrado se acidificó después con HCl 1N a pH = 1 y el precipitado amarillo resultante se recogió como el producto deseado (0.73 g, 82%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.52 (br s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.99-7.96 (m, 2 H), 7.55-7.51 (m, 2 H); MS (ESI $^+$ ) m/z 234 (M+H) $^+$ .

Preparación 1G: N-(4-(3-Cloro-2-(difenilmetilenamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



A una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-N-(difenilmetilen)piridin-2-amina (836 mg, 2.0 mmoles) y ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (490 mg, 2.0 mmoles) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente se le añadieron HATU (913 mg, 2.4 mmoles) y DIPEA (1.05 mL, 6.0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de ser enfriada rápidamente mediante la adición de agua fría (50 mL). El sólido que se formó se recogió por filtración y se lavó con agua y éter. El sólido se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en columna por vaporización ( $\text{SiO}_2$ , DCM a 10% de MeOH en DCM)

para dar el producto deseado (987 mg, 78%) como un sólido amarillo claro. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 633 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 1

A una solución de N-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenoamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxamida (410 mg, 0.65 mmoles) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió HCl acuoso (2 M, 0.81 mL, 1.62 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró al vacío. Después se añadió al residuo NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5% frío (5 mL). El sólido que se formó se recogió por filtración, se lavó con agua y luego éter, y se secó al vacío para dar el producto deseado (275 mg, 90%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.31 (s, 1 H), 12.70 (br s, 1 H), 8.63 (d, 1 H, J = 1.30 Hz), 8.09 (d, 1 H, J = 1.50 Hz), 8.02 (dd, 1 H, J = 2.50, 13.10 Hz), 7.76 (d, 1 H, J = 5.50 Hz), 7.71 (m, 2 H), 7.44 (dd, 1 H, J = 1.50, 8.80 Hz), 7.31 (t, 1 H, J = 8.80 Hz), 7.27 (t, 2 H, J = 8.80 Hz), 6.43 (br s, 2 H), 5.96 (d, 1 H, J = 5.60 Hz); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 469 (M + H)<sup>+</sup>.

20 N-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, sal

### clorhidrato

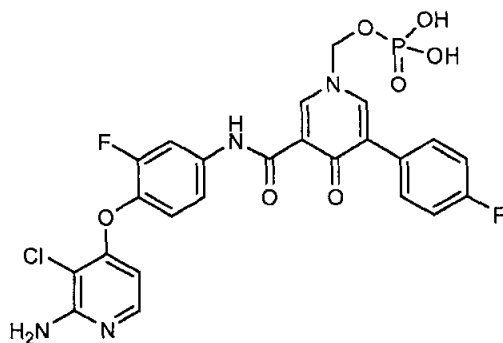
La sal HCl de N-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (ejemplo 1) se obtiene al tratar una solución de

25

N-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (preparación 1G) en THF con un exceso de HCl acuoso a temperatura ambiente. Los volátiles se removieron al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

Ejemplo 2

Fosfato diácido de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoyl)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo



(2)

A una solución de N-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (5.0 g, 7.90 mmoles) en DMF (50 mL) a temperatura ambiente se le añadieron carbonato de potasio (7.64 g, 55.3 mmoles) y fosfato clorometilo de di-ter-butilo (9.19 g, 35.5 mmoles, véase: PCT WO 2005/090367). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó después con EtOAc (250 mL), se lavó con agua (200 mL), LiCl al 10% acuoso (3 x 250 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se filtró. El filtrado

se concentró para dar un residuo, el cual se disolvió en EtOH (160 mL). A esta solución agitada se le añadió agua (60 mL), seguida por la lenta adición de HCl concentrada (40 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y luego se dejó reposar durante la noche. El análisis HPLC indicó que la reacción estaba completa. El sólido se recogió por filtración, se enjuagó con 50% de EtOH/H<sub>2</sub>O (5 x), agua, EtOH y EtOAc. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título (4.3 g, 93%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (TFA-d) δ 9.60 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.80-7.90 (m, 2 H), 7.65-7.75 (m, 2 H), 7.57 (d, 1 H, J = 7.04 Hz), 7.45 (t, 1 H, J = 6.80 Hz), 7.25-7.33 (m, 2 H), 6.50 (d, 1 H, J = 5.92 Hz), 6.39 (d, 2 H, J = 9.88 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 579 (M+H)<sup>+</sup>.

15

### Ejemplos 3 a 11

Los ejemplos 3 a 11 se prepararon usando el siguiente procedimiento general: A una mezcla de N-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (ejemplo 1, 0.1 mmoles) y carbonato de potasio (0.4 mmoles) en DMF (1 mL), se le añadió el derivado éster clorometílico correspondiente (0.3 mmoles, para preparación, véase *Synth. Commun.*, 14:857-864 (1984)). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-3 horas, se diluyó con DCM y se lavó con

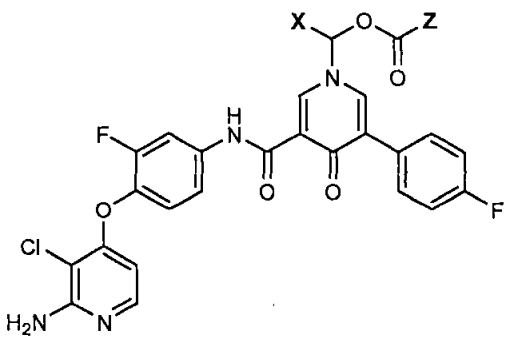
20

25

solución acuosa de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el intermediario protegido con *N*-Boc se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , usando una elución de gradiente de DCM/EtOAc).

5 El intermediario *N*-Boc-prottegido se trató después con 30% de TFA/DCM (2 mL) durante 1 hora. Los solventes se removieron al vacío, y el producto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una sal TFA.

10



15

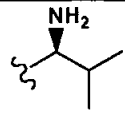
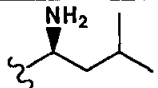
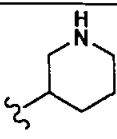
Tabla 1

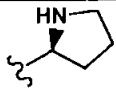
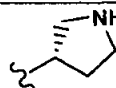
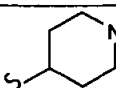
Ejemplos 3 a 11

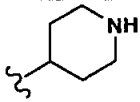
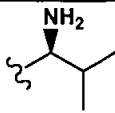
20

| Ejemplo No. | X | Z | Datos Analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------|---|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3           | H |   | $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 12.75 (br s, 1 H), 8.83 (d, 1 H, $J = 2.24$ Hz), 8.11 (d, 1 H, $J = 2.52$ Hz), 7.95 (dd, 1 H, $J = 12.56, 2.28$ Hz), 7.72 (d, 1 H, $J = 7.08$ Hz), 7.50-7.60 (m, 2 H), 7.37 (d, 1 H, $J = 8.80$ Hz), 7.26 (t, 1 H, $J = 8.80$ Hz), 7.05-7.15 (m, 2 H), 6.28 (d, 1 H, $J = 7.08$ Hz), 6.09 (dd, 2 H, $J = 34.52, 10.56$ ), 4.16 (q, 1 H, $J = 7.32$ Hz), 1.47 (d, 3 H, $J = 7.28$ Hz);<br>MS(ESI $^+$ ) $m/z$ 570 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ . |

25

| Ejemplo No. | X | Z                                                                                   | Datos Analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4           | H |    | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 12.80 (br s, 1 H), 8.96 (d, 1 H, $J = 2.24$ Hz), 8.24 (d, 1 H, $J = 2.52$ Hz), 8.07 (dd, 1 H, $J = 12.84, 2.52$ Hz), 7.82 (d, 1 H, $J = 7.04$ Hz), 7.62-7.70 (m, 2 H), 7.50 (d, 1 H, $J = 8.80$ Hz), 7.37 (t, 1 H, $J = 8.56$ Hz), 7.20-7.30 (m, 2 H), 6.37 (d, 1 H, $J = 6.80$ Hz), 6.26 (s, 2 H), 4.14 (d, 1 H, $J = 4.52$ Hz), 2.32-2.42 (m, 1 H), 1.07 (d, 6 H, $J = 6.80$ Hz); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$ $m/z$ 598 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .                                             |
| 5           | H |    | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 12.85 (br s, 1 H), 8.95 (d, 1 H, $J = 2.28$ Hz), 8.23 (d, 1 H, $J = 2.28$ Hz), 8.07 (dd, 1 H, $J = 12.60, 2.30$ Hz), 7.82 (d, 1 H, $J = 7.04$ Hz), 7.65-7.70 (m, 2 H), 7.45 (d, 1 H, $J = 8.80$ Hz), 7.37 (t, 1 H, $J = 8.80$ Hz), 7.18-7.28 (m, 2 H), 6.36 (d, 1 H, $J = 7.04$ Hz), 6.23 (dd, 2 H, $J = 22.40, 10.56$ Hz), 4.21 (t, 1 H, $J = 6.28$ Hz), 1.82-1.92 (m, 1 H), 1.70-1.80 (m, 2 H), 0.99 (t, 6 H, $J = 3.28$ Hz); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$ $m/z$ 612 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ . |
| 6           | H |  | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 12.89 (br s, 1 H), 8.92 (d, 1 H, $J = 2.28$ Hz), 8.22 (d, 1 H, $J = 2.52$ Hz), 8.07 (dd, 1 H, $J = 12.40, 2.30$ Hz), 7.81 (d, 1 H, $J = 7.04$ Hz), 7.60-7.70 (m, 2 H), 7.48 (d, 1 H, $J = 5.32$ Hz), 7.36 (t, 1 H, $J = 8.56$ Hz), 7.15-7.28 (m, 2 H), 6.33 (d, 1 H, $J = 7.08$ Hz), 6.11 (s, 2 H), 3.45-3.55 (m, 3 H), 2.95-3.10 (m, 2 H), 2.10-2.25 (m, 1 H), 1.75-2.00 (m, 3 H); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$ $m/z$ 610 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .                                             |

| Ejemplo No. | X | Z                                                                                   | Datos Analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7           | H |    | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ 12.85 (br s, 1 H), 8.94 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.24 Hz), 8.23 (d, 1 H, <i>J</i> = 1.76 Hz), 8.07 (dd, 1 H, <i>J</i> = 12.84, 2.00 Hz), 7.83 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.04 Hz), 7.60-7.70 (m, 2 H), 7.49 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.80 Hz), 7.38 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.56 Hz), 7.20-7.30 (m, 2 H), 6.39 (d, 1 H, <i>J</i> = 6.80 Hz), 6.21 (dd, 2 H, <i>J</i> = 42.56, 10.60 Hz), 4.57 (t, 1 H, <i>J</i> = 9.15 Hz), 3.37-3.47 (m, 2 H), 2.44-2.54 (m, 1 H), 2.17-2.27 (m, 1 H), 2.06-2.16 (m, 2 H); MS(ESI <sup>+</sup> ) <i>m/z</i> 596 (M + H) <sup>+</sup> . |
| 8           | H |    | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ 12.80 (br s, 1 H), 8.81 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.28 Hz), 8.10 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H, <i>J</i> = 10.56 Hz), 7.71 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.04 Hz), 7.50-7.60 (m, 2 H), 7.36 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.56 Hz), 7.26 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.56 Hz), 7.00-7.15 (m, 2 H), 6.26 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.04 Hz), 6.00 (dd, 2 H, <i>J</i> = 14.84, 10.56 Hz), 3.45-3.55 (m, 1 H), 3.30-3.40 (m, 2 H), 3.15-3.30 (m, 2 H), 2.20-2.35 (m, 1 H), 2.10-2.20 (m, 1 H); MS(ESI <sup>+</sup> ) <i>m/z</i> 596 (M + H) <sup>+</sup> .                                           |
| 9           | H |  | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ 12.90 (br s, 1 H), 8.92 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.24 Hz), 8.22 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.28 Hz), 8.09 (dd, 1 H, <i>J</i> = 12.84, 2.24 Hz), 7.82 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.04 Hz), 7.60-7.75 (m, 2 H), 7.48 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.60 Hz), 7.38 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.56 Hz), 7.15-7.30 (m, 2 H), 6.38 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.04 Hz), 6.10 (s, 2 H), 3.35-3.50 (m, 2 H), 3.00-3.20 (m, 2 H), 2.80-3.00 (m, 1 H), 2.10-2.30 (m, 2 H), 1.75-2.00 (m, 2 H); MS(ESI <sup>+</sup> ) <i>m/z</i> 610 (M + H) <sup>+</sup> .                                             |

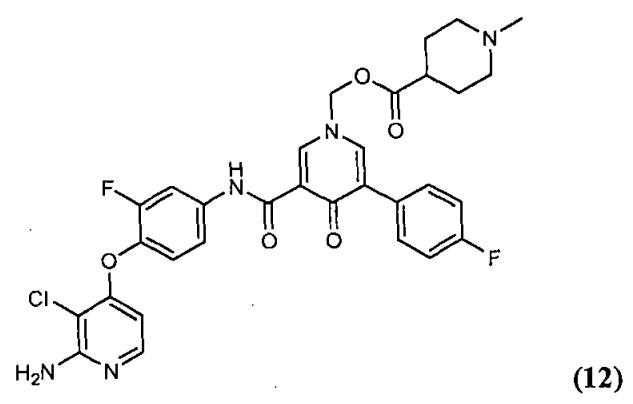
| Ejemplo No. | X  | Z                                                                                 | Datos Analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10          | Me |  | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 12.85 (br s, 1 H), 8.81 (d, 1 H, $J = 2.52$ Hz), 8.13 (d, 1 H, $J = 2.52$ Hz), 7.97 (d, 1 H, $J = 12.60$ Hz), 7.71 (d, 1 H, $J = 7.08$ Hz), 7.50-7.60 (m, 2 H), 7.38 (d, 1 H, $J = 8.60$ Hz), 7.25 (t, 1 H, $J = 8.80$ Hz), 7.05-7.15 (m, 2 H), 6.64 (q, 1 H, $J = 6.04$ Hz), 6.26 (d, 1 H, $J = 7.04$ Hz), 3.20-3.35 (m, 2 H), 2.90-3.05 (m, 2 H), 2.70-2.85 (m, 1 H), 2.05-2.20 (m, 2 H), 1.65-1.85 (m, 5 H); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$ $m/z$ 624 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .            |
| 11          | Me |  | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 12.92 (br s, 1 H), 8.97 (d, 1 H, $J = 6.04$ Hz), 8.28 (d, 1 H, $J = 21.12$ Hz), 8.08 (d, 1 H, $J = 12.32$ Hz), 7.82 (d, 1 H, $J = 7.08$ Hz), 7.60-7.75 (m, 2 H), 7.40 (d, 1 H, $J = 8.20$ Hz), 7.38 (t, 1 H, $J = 8.80$ Hz), 7.20-7.30 (m, 2 H), 6.64 (q, 1 H, $J = 6.28$ Hz), 6.36 (d, 1 H, $J = 6.80$ Hz), 4.08-4.20 (m, 1 H), 2.25-2.45 (m, 1 H), 2.25-2.45 (m, 1 H), 1.97 (d, 3 H, $J = 5.28$ Hz), 0.85-1.15 (m, 5 H); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$ $m/z$ 612 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ . |

Ejemplo 12

1-Metilpiperidin-4-carboxilato de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoyl)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo

5

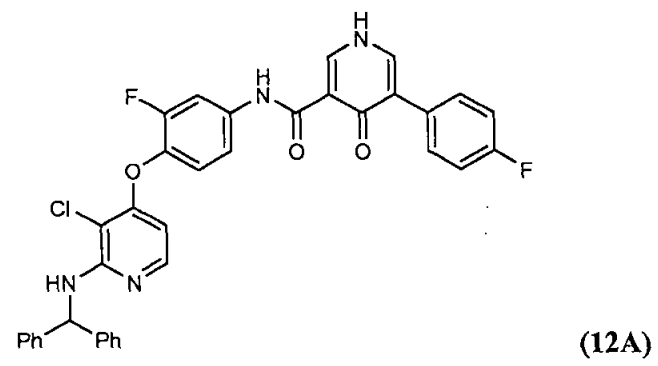
10



Preparación 12A: N-(4-(2-(Benzhidrilamino)-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

15

20

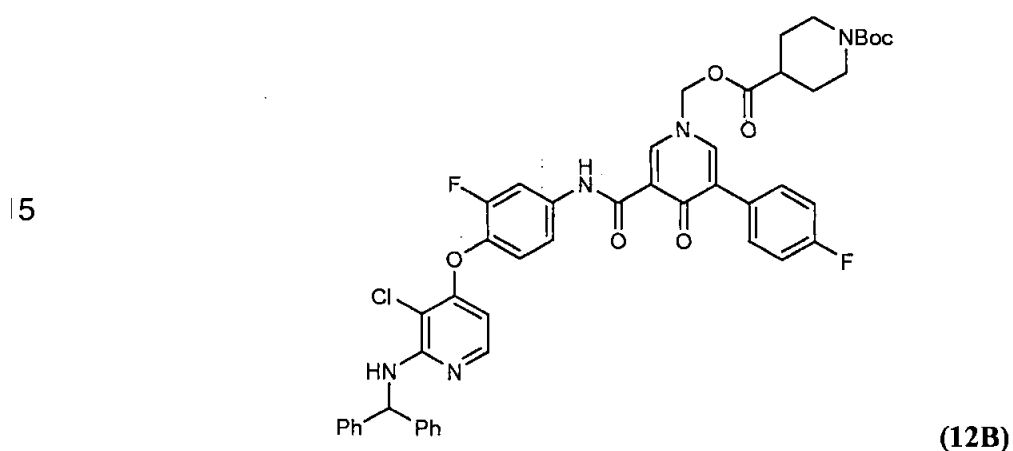


A una solución de N-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (preparación 1G, 127 mg, 0.2 mmoles) en EtOH (5 mL) y THF (5

25

mL) a 0°C, se le añadió NaBH<sub>4</sub> (300 mg, 7.93 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió con agua, se extrajo con DCM y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la  
5 filtración y concentración al vacío, se obtuvieron 120 mg del material deseado como un sólido blanco. MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 635 (M + H)<sup>+</sup>.

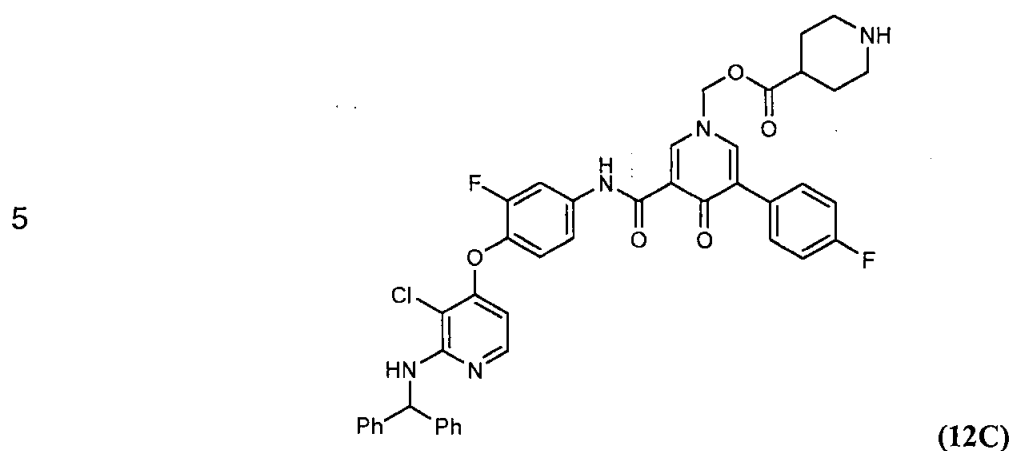
Preparación 12B: 1-ter-Butil piperidin-1,4-dicarboxilato de 4-(3-(4-(2-(benzhidrilamino)-3-cloropiridin-  
0 4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo



20 Una mezcla N-(4-(2-(benzhidrilamino)-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (120 mg, 0.189 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (104 mg, 0.756 mmoles) y 4-clorometilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo (157 mg, 0.567 mmoles) en DMF (2  
25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La

mezcla de reacción se diluyó después con DCM y el sólido que se formó se filtró. El residuo se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el producto deseado se purificó mediante cromatografía en columna por vaporización ( $\text{SiO}_2$ , eluyendo con un gradiente de DCM/EtOAc) para dar el compuesto deseado (145 mg) como un sólido blanco. MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 876 (M + H)<sup>+</sup>.

Preparación 12C: Piperidin-4-carboxilato de (3-(4-(2-(benzhidrilamino)-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo

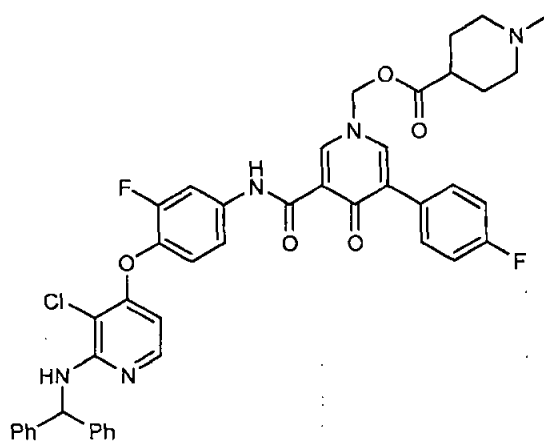


10 A una solución de 1-ter-butil piperidin-1,4-dicarboxilato de 4-(3-(4-(2-(benzhidrilamino)-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (135 mg, 0.154 mmoles) en DMC (5 mL) a temperatura ambiente, se le añadió HCl (4 N en dioxano, 1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

15

durante 3 h. Los solventes se removieron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (128 mg) como un sólido blanco. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 776 (M + H)<sup>+</sup>.

5                    Preparación 12D: 1-Metilpiperidin-4-carboxilato de (3-(4-(2-(benzhidrilamino)-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo



15

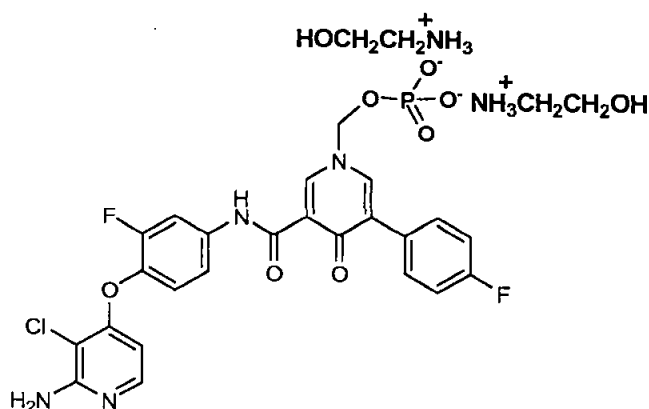
A una mezcla de piperidin-4-carboxilato de (3-(4-(2-(benzhidrilamino)-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (60 mg, 0.077 mmoles), formaldehído (37% en agua, 0.08 mL, 0.077 mmoles) y ácido acético (0.03 mL, 0.077) en acetronitrilo (2 mL) a temperatura ambiente, se le añadió NaCNBH<sub>3</sub> (50 mg, 0.8 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El solvente se removi6 al vacío y el residuo de producto crudo se us6 directamente en la siguiente  
25 etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 12

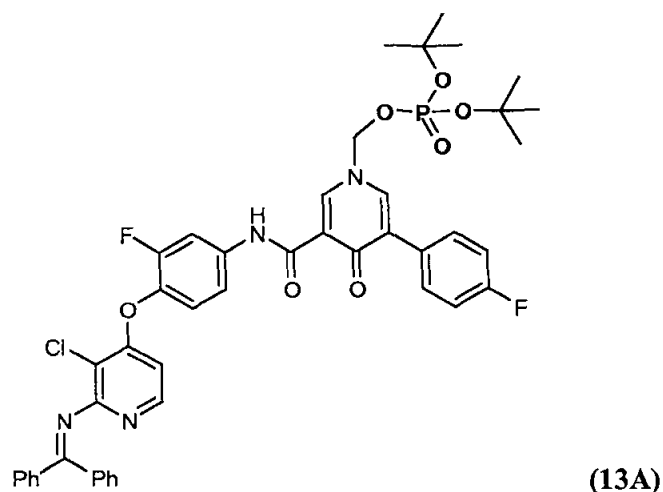
La preparación (12E) (0.077 mmoles) se trató con TFA (3 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. Los volátiles se removieron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (32 mg) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 12.91 (br s, 1 H), 8.92 (d, 1 H, J = 2.52 Hz), 8.21 (d, 1 H, J = 2.00 Hz), 8.08 (dd, 1 H, J = 13.08, 2.04 Hz), 7.83 (d, 1 H, J = 7.08 Hz), 7.62-7.70 (m, 2 H), 7.48 (d, 1 H, J = 8.80 Hz), 7.39 (t, 1 H, J = 8.56 Hz), 7.20-7.28 (m, 2 H), 6.41 (d, 1 H, J = 6.28 Hz), 6.10 (s, 2H), 3.50-3.60 (m, 2 H), 3.00-3.10 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 2.80-2.89 (m, 1 H), 2.25-2.35 (m, 2 H), 1.80-1.90 (m, 2 H); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 624 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 13

Fosfato diácido de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo, sal bis-etanolamina



5



A una solución de N-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (1.0 g, 1.58 mmoles) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente se le añadieron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.3 g, 3.95 mmoles), yoduro de potasio (525 mg, 3.16 mmoles) y luego clorometilfosfato de di-ter-butilo (1.2 mL, 1.90 mmoles: 2.0 M en DMF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas antes de ser enfriada rápidamente por la adición de acetato de isopropilo (10 mL) y agua fría (50 mL). Los orgánicos se separaron y se lavaron con agua (50 mL). El solvente se cambió por isopropanol (10 mL) mediante destilación continua a 86°C. La solución se enfrió a 20°C y se precipitó un sólido. El sólido

se recogió por filtración y se secó al vacío a 60°C durante 2 horas para dar el producto deseado (0.98 g, 72%) como un sólido blanquecino. MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 856 (M + H)<sup>+</sup>.

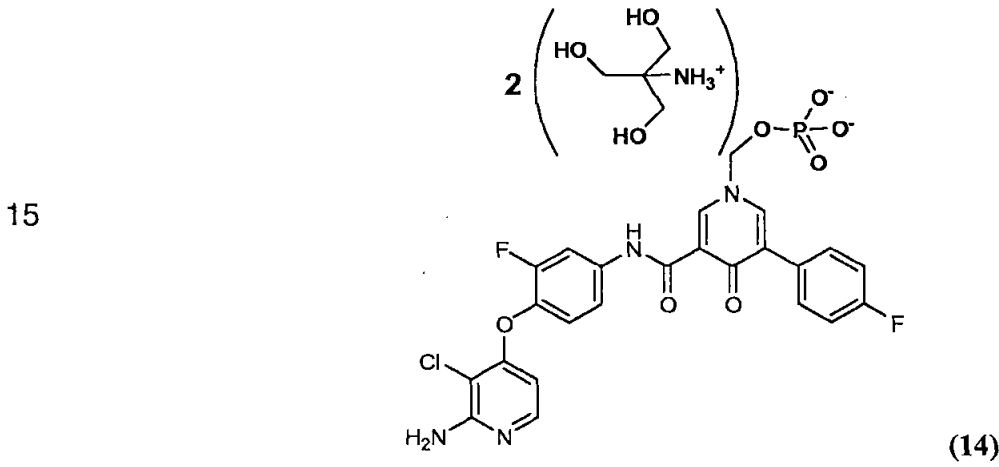
### Ejemplo 13

5                   A un matraz de fondo redondo de 50 mL se le añadieron (3-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilfosfato de di-ter-butilo (4 g, 4.68 mmoles) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). La mezcla se enfrió a 0°C y luego se añadió  
10 ácido trifluoroacético (4 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a 20°C. La HPLC indicó que el fosfato de di-ter-butilo se hidrolizó al ácido. Se añadió agua (0.4 mL) a 20°C y la mezcla se dejó agitar a 20°C durante 5-6 horas. La mezcla se volvió una suspensión espesa. Se añadió tolueno (20  
15 mL) y después se concentró a aproximadamente 5 mL para remover el exceso de ácido trifluoroacético, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Esto se repitió dos veces. La suspensión se diluyó con EtOH (120 mL, 100%). A esta suspensión se le añadió etanolamina hasta que se obtuviera un pH de aproximadamente 8.1 a 20°C. La  
20 suspensión se vuelve transparente durante la adición. Después de la adición, la solución se calentó a 75°C y cristales en forma de placa cuadrada se observó que se formaban. La mezcla se dejó enfriar a 20°C y luego se agitó durante 24 h. Los sólidos se removieron por filtración y se lavaron con EtOH  
25 (100%) para dar la sal bis-etanolamina como cristales de placa

cuadrada. El sólido se volvió a suspender con EtOH (120 mL, 100%) a 75°C con etanolamina (~0.1 g). Cristales de aguja tipo barra fueron añadidos a la suspensión y agitados a 75°C durante 7 horas. La mezcla se dejó enfriar a 20°C y los sólidos se recogieron por filtración para dar la sal bis-etanolamina como grandes cristales tipo barra. Los cristales se secaron a 55°C durante 14 horas.

Ejemplo 14

10 Fosfato diácido de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo, sal bis-trisamina



20 A un matraz de fondo redondo de 50 mL se le añadió (3-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilfosfato de di-ter-butilo (1 g, 1.17 mmoles) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). La mezcla se enfrió a 0°C y después se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla de reacción se dejó

25 calentar a 20°C. La HPLC indicó que el fosfato de di-ter-butilo se

hidrolizó al ácido. Se añadió agua (0.1 mL) a 20°C y la mezcla se agitó a 20°C durante 6 horas. La mezcla se volvió una suspensión espesa. Se añadió tolueno (5 mL) y luego se concentró a aproximadamente 1 mL para remover el exceso de ácido trifluoroacético, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Esto se repitió dos veces. Se añadió EtOH (30 mL, 100%) lo cual produjo una suspensión turbia. La suspensión se calentó a 75°C y una solución acuosa concentrada de trisamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) fue añadida para producir un pH de ~7.3. La solución se vuelve después transparente y se añadieron semillas de bis-trisamina a 75°C y la suspensión se añejó durante 4 horas a 75°C. La suspensión se enfrió a 20°C y se añejó durante 2 h. Los sólidos cristalinos se recogieron por filtración y se secaron al vacío a 55°C para dar la sal bis-trisamina.

#### Ensayos

Las propiedades farmacológicas del compuesto de esta invención pueden confirmarse mediante un número de ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos ejemplificados siguientes se han llevado a cabo con el compuesto de acuerdo con la invención y/o sales y/o profármacos del mismo.

#### **Ensayo de cinasa Met**

Las mezclas de incubación empleadas para el ensayo de Met cinasa contienen una GST-Met cinasa expresada por baculovirus, el substrato sintético polyGlu:Tyr, (4:1), ATP, ATP- $\gamma$ -<sup>33</sup>P y regulador de pH que contiene Mn<sup>+2</sup>, DTT, BSA y Tris. Las reacciones se incubaron durante 60 minutos a 30°C y se detuvieron por la adición de ácido trifluoroacético frío (TCA) hasta una concentración final de 8%. Los

precipitados de TCA se recogieron sobre placas GF/C UniFilter (Packard Instrument Co., Meriden, CT) usando un cosechador universal FILTERMATE<sup>®</sup> (Packard Instrument Co., Meriden, CT) y los filtros se cuantificaron usando un contador de centelleo líquido de 384 pocillos TopCount 96 (Packard Instrument Co., Meriden, CT). Las curvas de respuesta a dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir 50% de actividad cinasa (IC<sub>50</sub>). Los compuestos fueron disueltos a 10 mM en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y evaluados a diez concentraciones, cada una por duplicado. La concentración final de DMSO en el ensayo es 1.7%. Los valores IC<sub>50</sub> fueron derivados mediante regresión no lineal.

Tabla 2

| Reactivos                            | Mezcla de substrato<br>Concentración final |
|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| Solución de abastecimiento           |                                            |
| Tris-HCl, (1M, pH 7.4)               | 20 mM                                      |
| MnCl <sub>2</sub> (1M)               | 1 mM                                       |
| DTT (1M)                             | 1 mM                                       |
| BSA (100 mg/ml)                      | 0.1 mg/ml                                  |
| polyGlu <sub>4</sub> /tyr (10 mg/ml) | 0.1 mg/mL                                  |
| ATP (1 mM)                           | 1 μM                                       |
| γ-ATP (10μCi/μl)                     | 0.2 μCi/ml                                 |

Tabla 3

| Regulador de pH                   | Mezcla de enzimas                                 |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------|
| 20 ul 1M DTT                      | 4 ul GST/enzima Met<br>(3.2 mg/ml) = 10<br>ng/rnx |
| 200 ul 1M de Tris-<br>HCL, pH 7.4 | cs 12 ml de<br>regulador de pH                    |
| 20 ul 100 mg/ml de<br>BSA         |                                                   |
| Qs 20 ml de H <sub>2</sub> O      |                                                   |

5

10

**Ensayo de proliferación de carcinoma gástrico GTL-16**

15

La inhibición del crecimiento de células GTL-16 se evaluó por un ensayo MTS usando un kit de ensayo de proliferación no radioactivo acuoso CELLTITER 96® de Promega. El kit está compuesto de soluciones de un compuesto de tetrazolio nuevo (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio, sal interior; MTS) y un reactivo de acoplamiento de electrones (metosulfato de fenazina, PMS). En este ensayo colorimétrico, la conversión de MTS en formazan acuoso y soluble se logra por enzimas deshidrogenasa encontradas en células metabólicamente activas. La cantidad de producto formazan medida por su absorbancia a 490 nm es directamente proporcional al número de células vivas en cultivo.

20

25

Las células GTL-16 fueron inoculadas en placas de microtitulación de 96 pocillos en 0.5% de suero de becerro fetal y se incubaron a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>, 95% de aire y 100% de humedad relativa

durante 24 horas antes de la adición de un compuesto. En el momento del tratamiento con fármaco, una placa de la línea de células se procesó usando el kit anterior para representar una medición de la población celular en el momento de la adición de fármaco. Después de tratamiento con fármaco, las placas se incubaron durante 72 horas adicionales antes del procesamiento, y de medir las poblaciones de células. Cada compuesto se probó a 8 concentraciones diferentes por triplicado, al igual que la muestra de control no tratada. La inhibición de crecimiento de 50% (IC<sub>50</sub>) se calcula mediante el análisis de los datos en Excel que usa una ecuación logística de cuatro parámetros con datos ajustados usando el algoritmo de Levenburg Marquardt.

Ensayo de cinasa VEGFR-2

15

20

25

| Reactivos                                        | Concentración final |
|--------------------------------------------------|---------------------|
| Solución de abastecimiento                       | VEGFR-2             |
| Tris pH 7.0                                      | 20 mM               |
| BSA 10 mg/ml                                     | 25 µg/ml            |
| MnCl <sub>2</sub> (1M)                           | 1.5 mM              |
| DTT (1M)                                         | 0.5 mM              |
| Solución de enzimas en 10% de glicerol (1 mg/ml) | 7.5 ng/rxn          |
| Poly glu/tyr (10 mg/ml)                          | 75 µg/ml            |
| ATP (1 mM)                                       | 2.5 µM              |
| γ-ATP (10 µCi/µl)                                | 0.5 µCi/ml          |

Las mezclas de incubación empleadas para el ensayo de VEGFR-2 contienen el substrato sintético poly glu/tyr, (4:1), ATP, ATP- $\gamma$ - $^{33}\text{P}$  y regulador de pH que contiene  $\text{Mn}^{+2}$ , DTT, BSAS y regulador de pH Tris. La reacción es iniciada por la  
5 adición de enzima y después de 60 minutos a temperatura ambiente se concluye por la adición de 30% de TCA hasta una concentración final de 15% de TCA. Los inhibidores se llevan a 10 mM en 100% de DMSO. Los ensayos se prepararon en un formato de 96 pocillos por cuádruplicado. Los compuestos se  
10 diluyen 1:500 en 100% de DMSO y luego 1:10 en agua para una concentración de DMSO final de 10%. Se añaden alícuotas (10  $\mu\text{L}$ ) a hileras B-H en un formato de 96 pocillos de 10% de DMSO. El compuesto (20  $\mu\text{L}$ ) se añade a la hilera A a una concentración 5 veces más alta que las condiciones de  
15 activación. Alícuotas (10  $\mu\text{L}$ ) son transferidas a cada hilera seguidas por seis diluciones en serie con mezcla, y en la hilera F, 10  $\mu\text{L}$  son descartados. La hilera G es un control sin compuesto y la hilera H no tiene compuesto ni control de enzima. Enzima y substrato son suministrados usando una  
20 estación Tomtec Quadra.

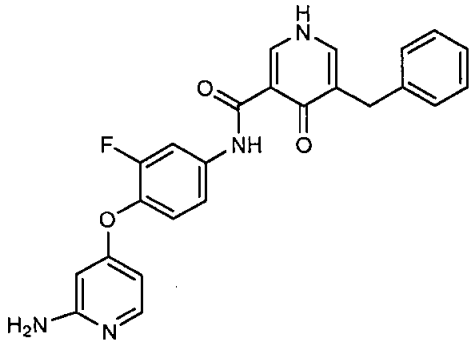
Las placas son cubiertas con tapas de placa pegajosas, incubadas a  $27^{\circ}\text{C}$  durante 60 minutos y luego precipitadas con ácido con TCA durante 20 minutos en hielo. El precipitado se transfiere a microplacas UniFilter-96, GF/C  
25 usando ya sea un cosechador Tomtec o Packard FILTERMATE<sup>®</sup>. La

---

actividad se determina al cuantificar la radioactividad incorporada usando un contador de centelleo de microplaca TopCount Packard siguiendo la adición de coctel Microscint-20 en cada pocillo seco de las microplacas UniFilter.

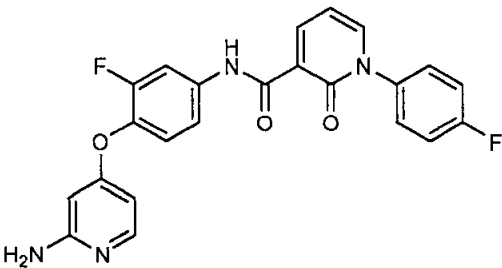
5            La tabla 4 muestra las actividades del ejemplo 1 y compuestos A y B en el ensayo de MET cinasa, el ensayo de VEGFR-2 y/o el ensayo de GTL-16. Las preparaciones de los compuestos A y B se describen en la publicación de patente de E.U.A. 2005/0245530 en los ejemplos 56 y 101, respectivamente.

10



15

Compuesto A



Compuesto B

Tabla 4

|             | Cinasa MET<br>IC <sub>50</sub> (nM) | GTL-16<br>IC <sub>50</sub> (nM) | VEGFR-2<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------------|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Ejemplo 1   | 1.7                                 | 39                              | 15                               |
| Compuesto A | 160                                 | 5400                            | -                                |
| Compuesto B | 4.8                                 | 170                             | 40                               |

20

Compuesto A: N-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-bencil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,

25

sal ácido trifluoroacético.

Compuesto B: N-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato.

5                    **Determinación de la eficacia in vivo**

N-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (ejemplo 1) y fosfato diácido de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo

10 (ejemplo 2) fueron evaluados para eficacia in vivo contra el modelo de xenoinjerto de tumor gástrico humano GTL-16. El ejemplo 2 es un profármaco del ejemplo 1. Como se ilustra en la figura 1, el ejemplo 1 y ejemplo 2 fueron activos como se define por más de 50% de inhibición de crecimiento de tumor (TGI) durante al menos un tiempo de duplicación de tumor en el modelo de carcinoma gástrico GTL-16. Ninguna toxicidad  
15 excesiva fue observada en ninguno de estos niveles de dosis cuando se administraron una vez al día para una duración de 14 días. En este estudio, concentraciones equimolares del ejemplo 1 (25 mg/kg del ejemplo 1 y 31.2 mg/kg del ejemplo 2) dieron como resultado estasis tumoral  
20 completa.

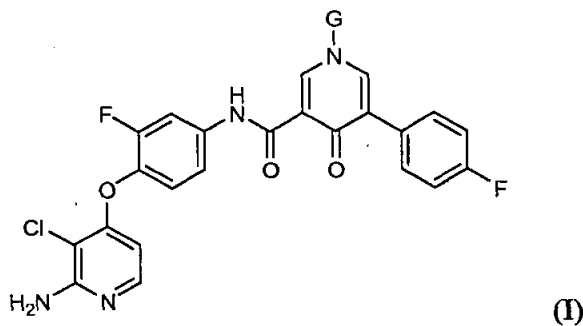
El ejemplo 1 también se probó en el modelo de glioblastoma U87, un tumor conducido por Met a base de un mecanismo autocrino HGF de activación de Met. Como se demuestra en la figura 2, estasis tumoral completa se observó a 25 mg/kg, en forma similar a la  
25 actividad observada contra xenoinjertos de tumor GTL-16.

---

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula (I):

5



10

o una sal del mismo, en donde:

G es H,  $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ , o  $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$ ;

X es H o alquilo sustituido opcionalmente con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ;

15

Z es alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano y/o  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ; y

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son independientemente H y/o alquilo.

20

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo, caracterizado porque: G es H.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo, caracterizado

25 porque:

G es  $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ ; y

X es H o alquilo de  $\text{C}_1-\text{C}_2$  sustituido opcionalmente con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ .

5                    4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3 o una sal del mismo, caracterizado porque:

X es H o metilo.

10                   5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4 o una sal del mismo, caracterizado porque X es H.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo, caracterizado porque:

15                   G es  $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$ ;

X es H, alquilo de  $\text{C}_1-\text{C}_2$  sustituido opcionalmente con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ;

20                   Z es alquilo de  $\text{C}_1-\text{C}_6$  o heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende un heteroátomo de nitrógeno, sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano y/o  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ; y

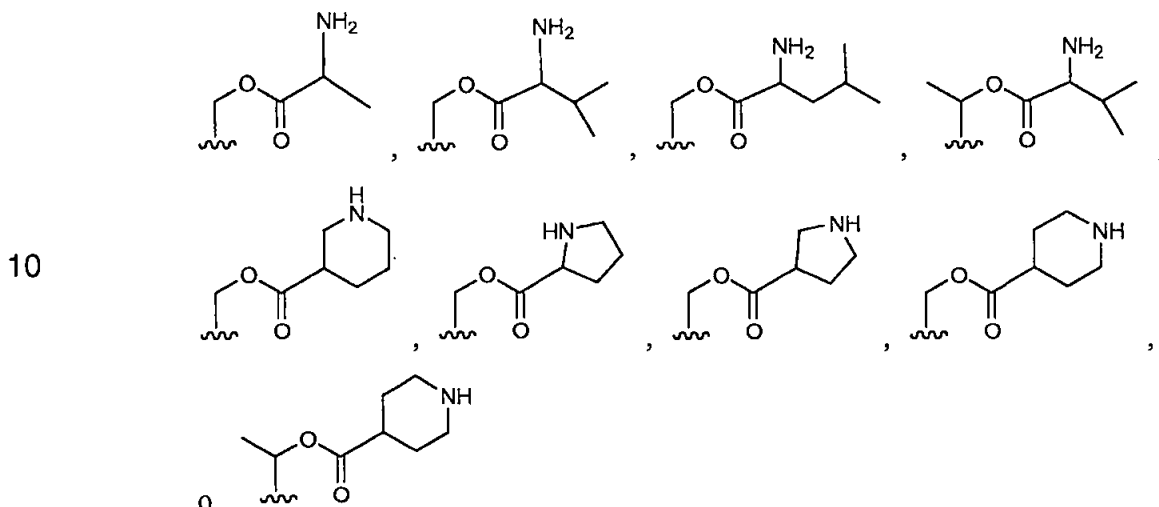
$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son independientemente H y/o alquilo de  $\text{C}_1-\text{C}_4$ .

25                   7. El compuesto de conformidad con la

---

reivindicación 6 o una sal del mismo, caracterizado porque X es H o metilo.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7 o una sal del mismo, caracterizado porque G es:



15 9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo, caracterizado porque es:

*N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (1);

20 fosfato diácido de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4*H*)-il)metilo (2);

25 2-aminopropanoato de (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4*H*)-il)metilo (3);

2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (4);

5 2-amino-4-metilpentanoato de (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (5);

piperidin-3-carboxilato de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (6);

10 pirrolidin-2-carboxilato de (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (7);

15 pirrolidin-3-carboxilato de (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (8);

piperidin-4-carboxilato de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (9);

20 piperidin-4-carboxilato de 1-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)etilo (10);

2-amino-3-metilbutanoato de (2S)-1-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)etilo (11); o

25 1-metilpiperidin-4-carboxilato de (3-(4-(2-amino-3-

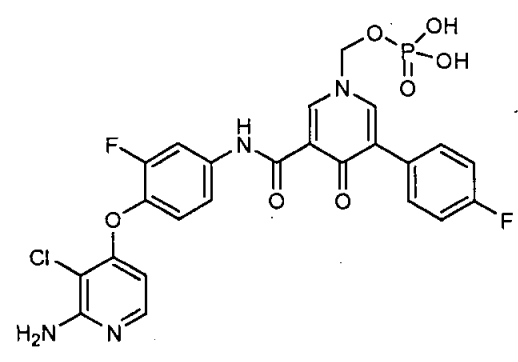
---

cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (12).

10. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un compuesto de conformidad con la  
5 reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el por lo menos un compuesto es:

10



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

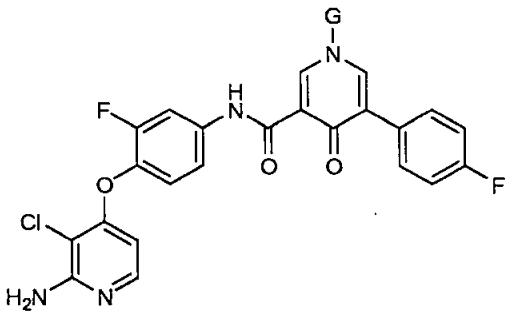
12. Uso del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

13. El uso de conformidad con la reivindicación 12, en donde  
20 el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de seno, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, melanoma, glioblastomas/astrocitomas,  
25 MFH/fibrosarcoma o mesotelioma.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describen compuestos de la fórmula (I)

5



(I)

y sales de los mismos. Se describen también métodos para usar  
10 los compuestos en el tratamiento de enfermedades  
proliferativas, tales como cáncer, y composiciones  
farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la  
fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable.

---

FIG. 1

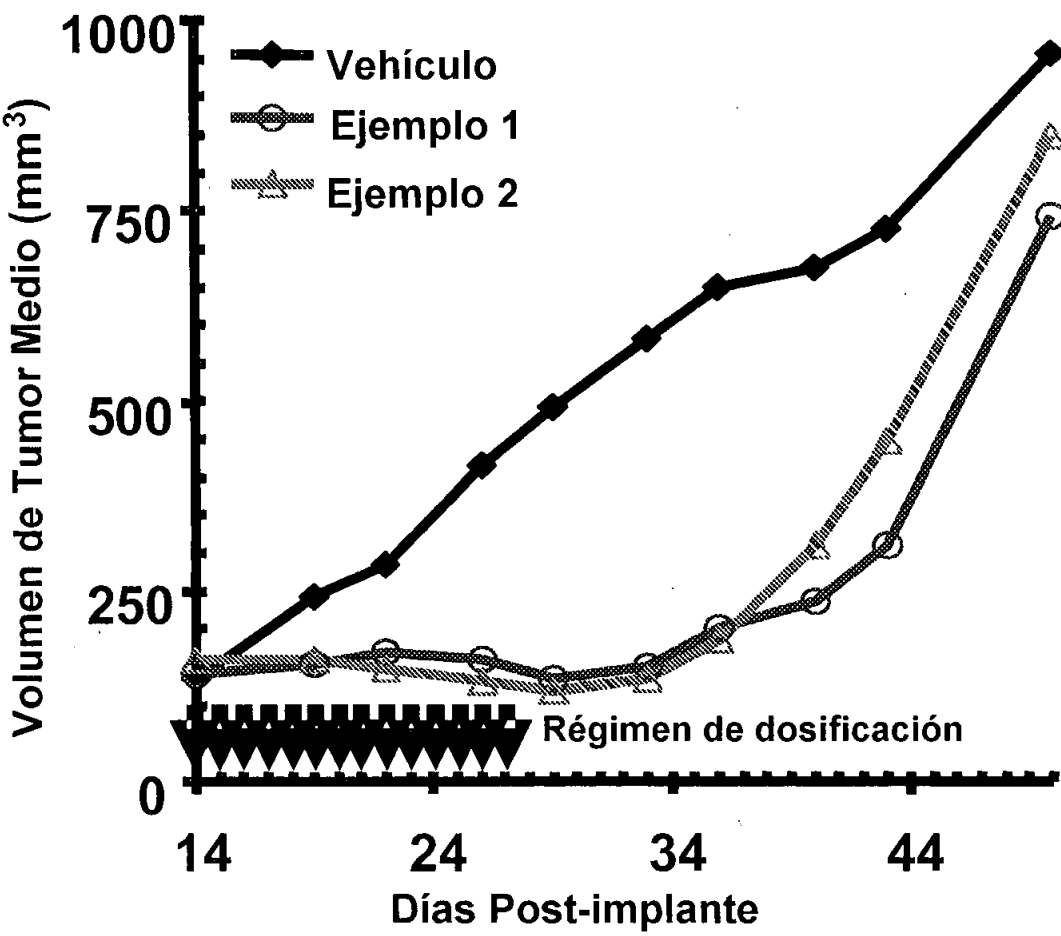
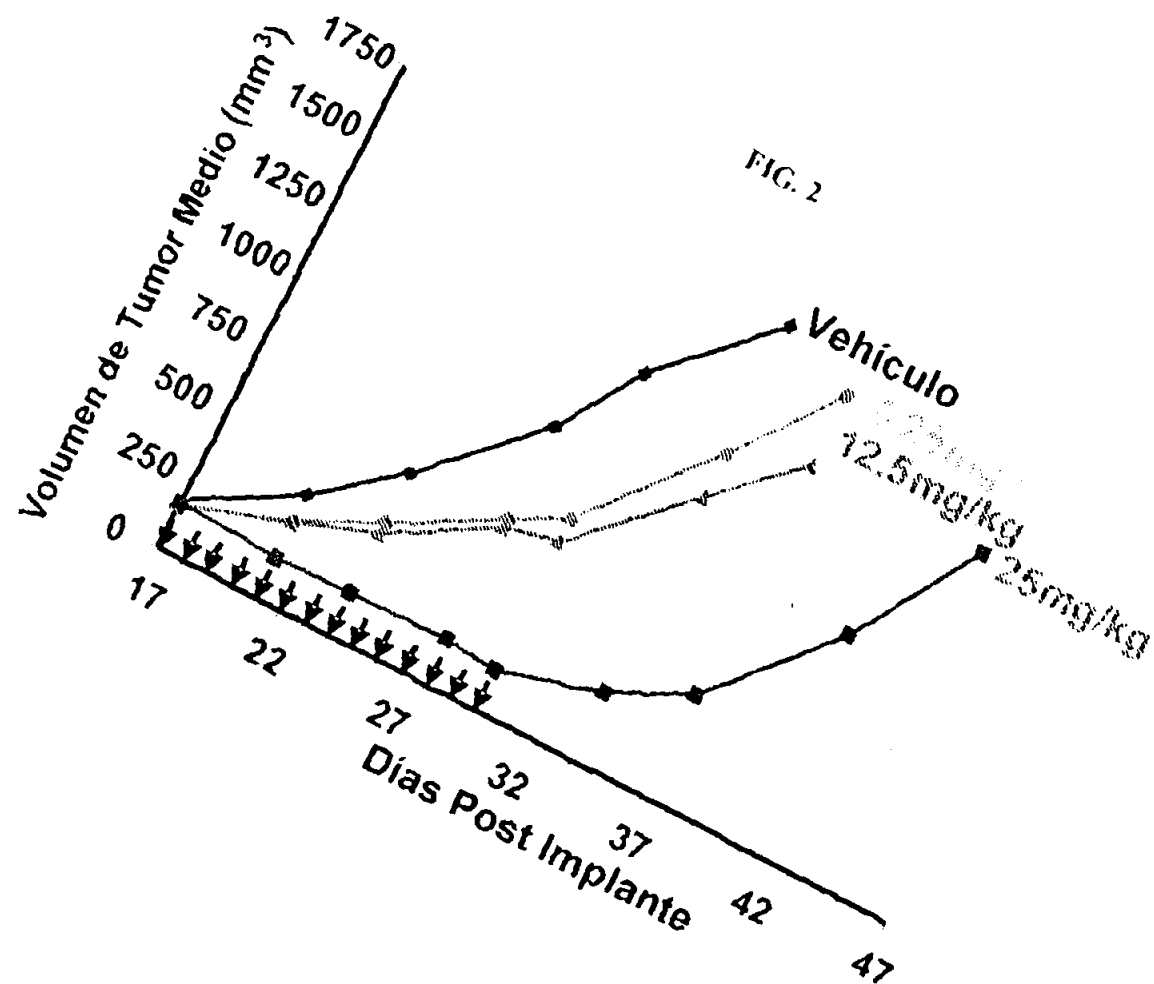
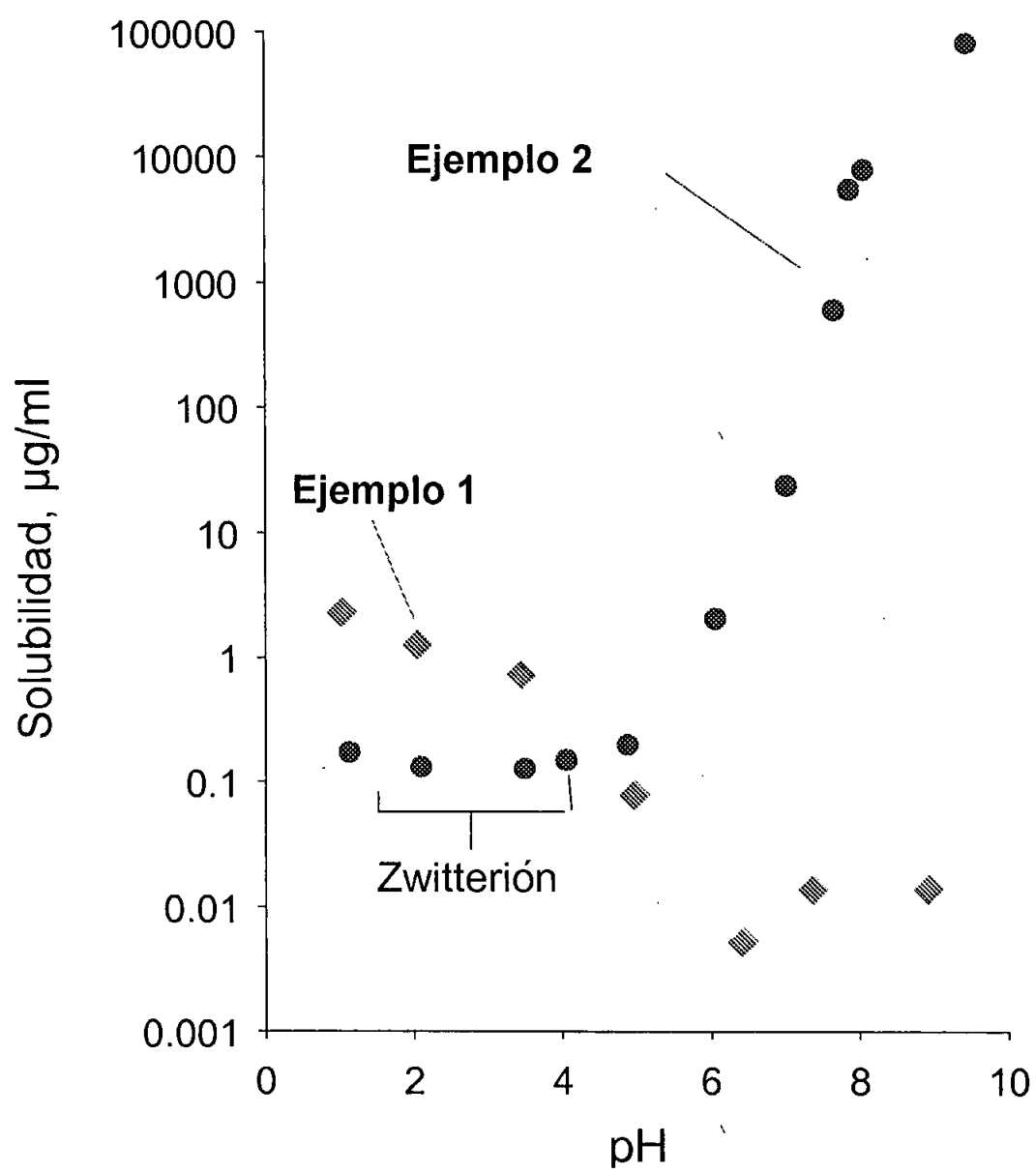


FIG. 2



3/3

FIG. 3



TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

**PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

**APOSTILLA**

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:  
SALLY B. HANSEN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE:  
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

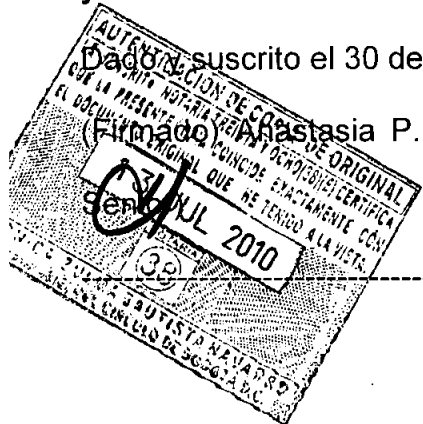
**CERTIFICADO**

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 28 DE JUNIO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A295716
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes)



*Jaime A. Garavito*  
JAIME A. GARAVITO B  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
seg 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

### CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

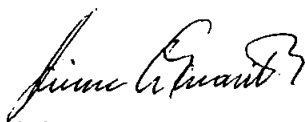
Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

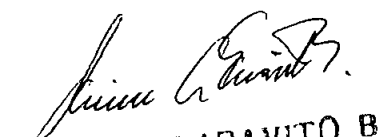
[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

[Aparece sello realzado]

-----  
La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos  
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá  
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

JAIME A. GARAVITO B  
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL  
Res. 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

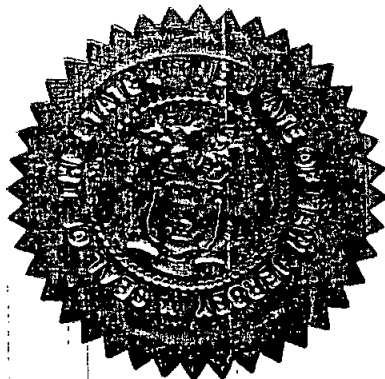
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

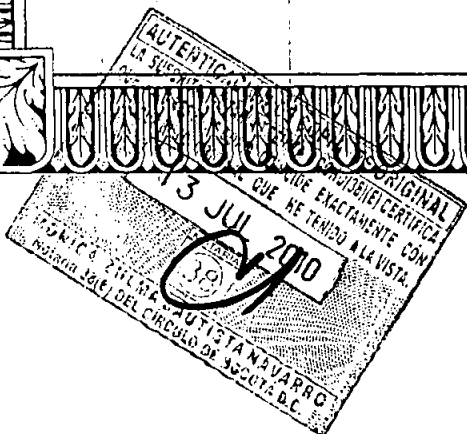
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
SALLY B HANSEN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A295716
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



*Bradley Abelow*



**RAISBECK & MCKENZIE**

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda  
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor  
Bogotá, Colombia

NIT: 880.088.840-3  
Tel: +57 1 834 1500  
Fax: +57 1 378 2211  
www.bskmet.com

**POWER OF ATTORNEY**

I, undersigned.

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

incorporated in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,  
New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or  
OLGA GEORGETTE OTERO and/or  
RICARDO METKE and/or  
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before the Administrative Court, in all matters concerning the following: a) Maintenance of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, amendments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, protection of trade secrets, and in general the civil, penal, administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, represent, promise, conciliate, admit the facts of the case, desist, defend, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

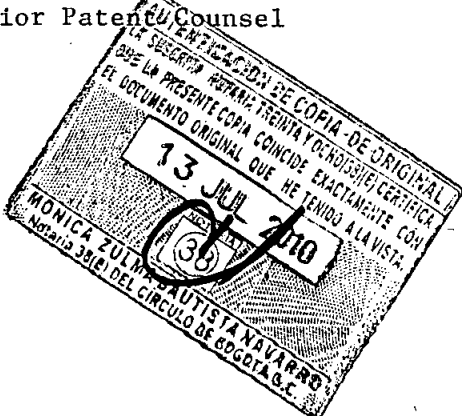
I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

I have read and subscribed in

the 30 day of may of 2007

Signature of the person issuing the Power

*Anastasia P. Winslow*  
Anastasia P. Winslow  
Senior Patent Counsel



**PODER DE ABOGADO**

La abajo firmada,

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,  
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o  
OLGA GEORGETTE OTERO y/o  
RICARDO METKE y/o  
JUAN PABLO CONCHA**

con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Iguualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

134

ICHS N. MUKENRIS

**NOTARIAL CERTIFICATION**

this 30 day of May  
2007, the undersigned Notary

**CERTIFIES**

at Name of the person issuing the power  
Anastasia P. Winslow  
legal age and domiciled in  
Princeton, NJ USA  
Address, city, state, country

his hand on the foregoing document.

at the grantor is to me personally known and that he/she has  
al capacity to execute the instrument.

at the grantor has executed the foregoing document as  
Senior Patent Counsel  
Position of the person issuing the Power

the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB  
COMPANY**

at the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB  
COMPANY**

ving its home office in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,  
New Jersey 08543-4000 United States of America

duly organized, has present legal existence and that the  
roposes for which the power of attorney is granted are within  
scope of its corporate purposes.

at the grantor has in fact the referred to authority and that  
her representation is legal.

at I have based certifications 3, 4 and 5 above on the  
llowing authentic documents for such purpose exhibited to me  
d which I mention specifically, giving their dates and their  
igin or source:

ase indicate here the documents such as the articles of  
orporation, by laws or resolution from the Board of  
ectors and their dates, on which the notary rolled to  
nt the certification)

Certification executed by Sr. Vice President  
and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company  
on April 7, 2007

Amended and Restated Certificate of Incorporation  
of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

**CERTIFICACION NOTARIAL**

A los 30 días del mes de mayo  
de 2007, el suscrito Notario

**DA FE**

1 Que Anastasia P. Winslow

mayor y domiciliado en Princeton, NJ  
Estados Unidos de América

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal  
para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su  
carácter de

Abogados de Patentes Senior  
de la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB  
COMPANY**

4 Que la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB  
COMPANY**

con sede en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,  
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal  
actual y que el acto para el cual se otorga el poder está  
comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que  
ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los  
siguientes documentos auténticos que al efecto se me  
exhibieron y que menciono específicamente con expresión  
de sus fechas y de su origen o procedencia:

- Certificación suscrita por el Vicepresidente  
Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers  
Squibb Company el 7 de abril de 2007.

- Certificado de Constitución Enmendado y  
Replanteado de Bristol-Myers Squibb  
Company fechado el 4 de mayo de 2005.

El Notario Público

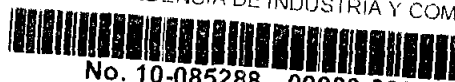


|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                              |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-2-1      | <b>Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent</b><br>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:<br>Name (LAST, First) | <b>in relation to this international application</b><br><br><b>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:</b> |
| VIII-2-1(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>an assignment from BORZILLERI, Robert M. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 02 October 2008 (02.10.2008)</b>                                                          |
| VIII-2-1(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>an assignment from CAI, Zhen-wei to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 02 October 2008 (02.10.2008)</b>                                                                  |



136

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-085288- -00000-0000

Fecha: 2010-07-13 16:10:42 Dep. 2020 DIR NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
  - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
  - ☐ Descripción de la invención
  - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
  - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
  - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
  - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
  - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
  - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
  - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
  - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
  - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
  - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
  - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)  
CORREA ORDOÑEZ ALVARO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 85288.         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2009/031649 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 23/08/2010        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 416               |
|            | Oficio No.                 | 11163             |
|            | Folios                     | 1                 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

07 SET. 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpall