



OR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-121775-00000-0000

Fecha: 2010-10-01 11:41:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Fóllos: 253

Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION PCT
10-121775

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO INHIBIDORES DE ACTIVIDAD DE
PROTEINA TIROSINA QUINASA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE METHYLGENE INC.

DOMICILIO Montreal, Québec, Canadá.

74. APODERADO GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA

22. BOGOTÁ, D. C., _____

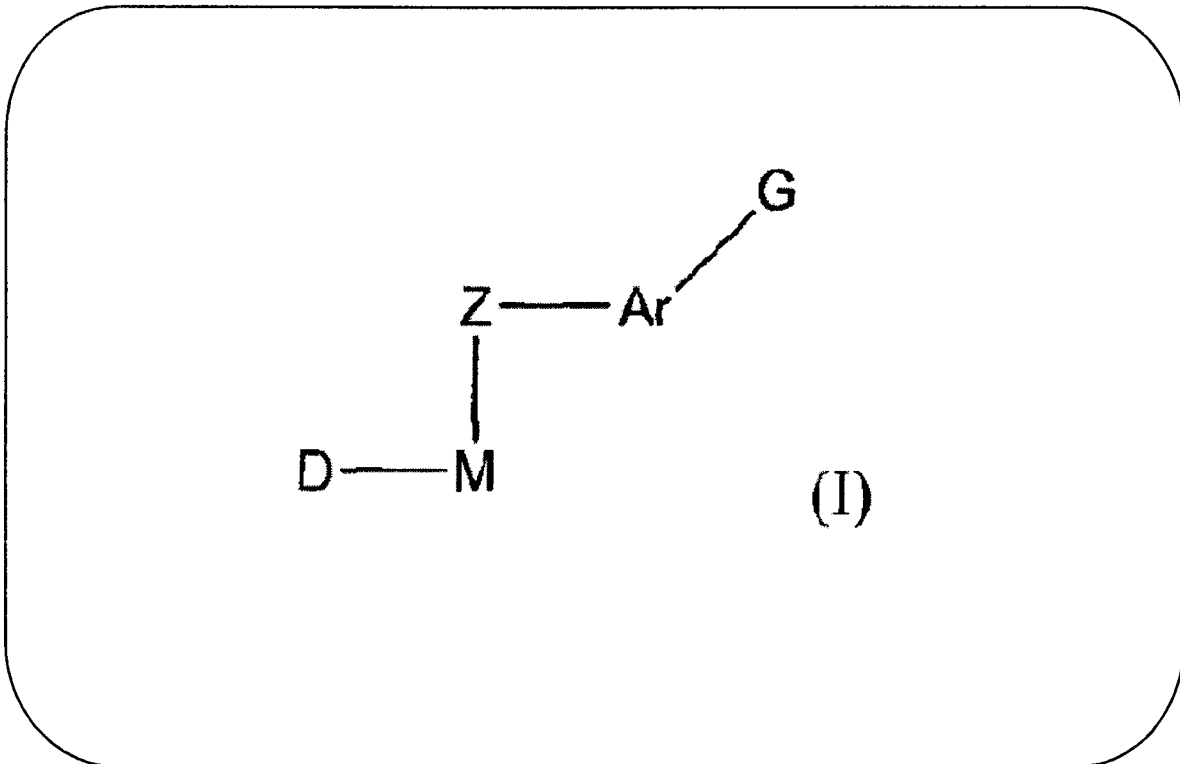
05-10-2010

PETITORIO			
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 10-121775- -00000-0000 Fecha: 2010-10-01 11:41:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 253	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo I ☐ Capítulo II			
2 SOLICITANTE	Nombre: METHYLGENE INC. 7220 Frederick-Banting Montreal, Dirección: Québec H4S 2A1, Canadá. Nacionalidad o Domicilio: Montreal, Québec, Canadá. Lugar de Constitución: Canadá. Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACION ☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual _____ Número _____
	3 REPRESENTANTE O APODERADO		Nombre: GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA Dirección: Calle 17 No. 8 - 49 Torre A, Oficina 408 Bogotá, Colombia Teléfono: 2432835 Fax: 2848489 E-mail: hernandonannetti@gmail.com IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual _____ Número 19.397.479 TP 38.422 C.S.J. En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el numero de radicación (del poder). _____
4 INVENTOR (ES) (72)		Nombre: ANEXO A Dirección: ANEXO B Nacionalidad o Domicilio: ANEXO C	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT /CA2009/000228 Fecha 2009-02-27 Publicación internacional No. WO2009/109035 A1 Fecha 2009-09-11			
6 Título (54) INHIBIDORES DE ACTIVIDAD DE PROTEINA TIROSINA QUINASA. _____ _____			
7 Clasificación internacional (51) _____			
8 Prioridad ☒ SI ☐ NO	(33)País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	U.S.A.	2008-03-05	61/034,005
9 Comprobante de pago No. 10 - 73,870 Fecha 2010-09-06 10 - 73,871 2010-09-06			
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 de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ 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 de 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 12x12.
- ☐ 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
 - Comprobante de pago de la tasa por reivindicaciones adicionales (25).
 - Reporte de Búsqueda Internacional.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA

FIRMA

C.C. 19.397.479

TP 38.422 C.S.J.

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

ANEXO A
NOMBRE DE LOS INVENTORES

Inventor (es)

1. MANNION, Michael
2. RAEPPEL, Stéphane
3. CLARIDGE, Stephen William
4. GAUDETTE, Frédéric
5. ZHAN, Lijie
6. ISAKOVIC, Ljubomir
7. SAAVEDRA, Oscar Mario
8. UNO, Tetsuyuki
9. KISHIDA, Masashi
10. VAISBURG, Arkadii

ANEXO B
DIRECCION DE LOS INVENTORES

1. 74 St-Cuthbert Street Montreal, Québec H2W 1L5 Canadá.
2. 2620 de l'Étrier St-Lazare, Québec J7T 3L8 Canadá.
3. #2 443 Notre Dame East Montreal, Québec H2Y 1C9 Canadá.
4. 1880 du Portage Laval, Québec H7Y 0A2 Canadá.
5. 2540 Boulevard de la Cote Vertu Montreal, Québec H4R 1P5 Canadá.
6. 252 Castle Road Beaconsfield, Québec H9W 2W5 Canadá.
7. 749 Ave. Outremont Montreal, Québec H2V 3N2 Canadá.
8. 749-1 Tsudaka, Okayama-city, Okayama, 701-1152 Japón.
9. 2-3-903 Yamate-cho, Ako-shi, Hyogo, 678-0202 Japón.
10. 10 Riverwood Grove Kirkland, Québec H9J 2X2 Canadá.

ANEXO C
DOMICILIO DE LOS INVENTORES

- 1. Québec, Canadá.
- 2. Québec, Canadá.
- 3. Québec, Canadá.
- 4. Québec, Canadá.
- 5. Québec, Canadá.
- 6. Québec, Canadá.
- 7. Québec, Canadá.
- 8. Okayama, Japón.
- 9. Hyogo, Japón.
- 10. Québec, Canadá.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121775- -00000-0000

Fecha: 2010-10-01 11:41:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 253

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 73,870
 FECHA : SEPTIEMBRE 6 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FERNANDO NANNETTI	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	327051196	02/09/2010	1,204,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121775- -00000-0000

Fecha: 2010-10-01 11:41:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 253

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 73,871
FECHA : SEPTIEMBRE 6 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FERNANDO NANNETTI	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	327051196	02/09/2010	1,204,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
25	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	650,000.00
		TOTAL :	\$ 650,000.00

SON: SEISCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

INHIBIDORES DE ACTIVIDAD DE PROTEINA TIROSINA QUINASA**SOLICITUDES RELACIONADAS**

5 Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de E.U.A. No. de serie 61/034,005, presentada el 5 de Marzo de 2008. Todas las enseñanzas de la solicitud antes referenciada se incorporan aquí para referencia.

10 **CAMPO DE LA INVENCION**

 Esta invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de proteína tirosina quinasa. En particular la invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de
15 proteína tirosina quinasa de receptores del factor de crecimiento, resultando en la inhibición de señalización del receptor, por ejemplo, la inhibición de señalización del receptor de VEGF y señalización del receptor de HGF. Más particularmente, la invención se refiere a compuestos,
20 composiciones y métodos para la inhibición de señalización del receptor de VEGF y señalización del receptor de HGF.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25 Las tirosina quinasas se pueden clasificar como

2

receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, EGFR, PDGFR, FGFR y erbB2) o no receptor (por ejemplo c-src y bcr-abl) quinasas. Las tirosina quinasas tipo receptor se componen de aproximadamente 20 diferentes subfamilias. Las tirosina

5 quinasas tipo no receptor se componen de numerosas familias. Estas tirosina quinasas tienen diversa actividad biológica. Los receptores de tirosina quinasas son enzimas grandes que extienden la membrana celular y poseen un dominio de unión extracelular para factores de crecimiento, un dominio de

10 transmembrana, y una porción intracelular que funciona como una quinasa para fosforilar un residuo de tirosina específico en proteínas y por tanto para influenciar la proliferación celular. Actividad aberrante o inapropiada de proteína quinasa puede contribuir a dar origen a estados de enfermedad

15 asociados con dicha actividad de quinasa aberrante.

Angiogénesis es un componente importante de ciertos procesos fisiológicos normales tales como embriogénesis y curación de heridas, pero angiogénesis aberrante contribuye con algunos trastornos patológicos y en particular a

20 crecimiento tumoral. VEGF-A (factor A de crecimiento endotelial vascular) es un factor clave que promueve la neovascularización (angiogénesis) de tumores. VEGF induce proliferación de célula endotelial y migración por medio de señalización a través de dos receptores de alta afinidad, el

25 receptor de tirosina quinasa tipo fms, Flt-1, y el receptor

3

que contiene dominio de inserto quinasa, KDR. Estas respuestas de señalización son dependientes críticamente en la dimerización del receptor y activación de actividad de tirosina quinasa del receptor intrínseco (RTK). La unión de VEGF como un homodímero enlazado a disulfuro estimula la dimerización del receptor y activación del dominio de RTK. La actividad de quinasa autofosforila los residuos de tirosina del receptor citoplásmico, que entonces sirve como sitios de unión para moléculas involucradas en la propagación de una cascada de señalización. Aunque las múltiples trayectorias se enlazan para ser aclaradas para ambos receptores, la señalización de KDR se estudia más extensamente, con una respuesta mitogénica sugerida para involucrar proteína quinasas activadas con mitógeno ERK-1 y ERK-2.

La interrupción de la señalización del receptor de VEGF es un objetivo terapéutico muy atractivo en el cáncer, ya que la angiogénesis es un requisito previo para todo el crecimiento de tumores sólidos, y que el endotelio maduro se mantiene relativamente en reposo (con la excepción del sistema reproductivo femenino y en la cicatrización de heridas). Varios enfoques experimentales para la inhibición de la señalización de VEGF han sido examinados, incluyendo el uso de anticuerpos neutralizantes, los antagonistas de receptores, receptores solubles, constructos antisentido y estrategias dominantes-negativas.

4

A pesar del atractivo de la terapia anti-angiogénica mediante la inhibición del VEGF solamente, varias cuestiones pueden limitar este enfoque. Los niveles de expresión VEGF pueden ser elevados por numerosos estímulos
5 diversos y quizás lo más importante, el estado de hipoxia de los tumores derivados de la inhibición de VEGFR, puede llevar a la inducción de factores que promueven la invasión tumoral y la metástasis por lo tanto, el potencial de socavar el impacto de los inhibidores de VEGF como terapias contra el
10 cáncer.

El HGF (factor de crecimiento de hepatocitos) y el receptor de HGF, c-met, están implicados en la capacidad de las células tumorales para minar la actividad de la inhibición del VEGF. HGF derivado de cualquiera de los
15 fibroblastos del estroma que rodean las células tumorales o expresados desde el propio tumor se han sugerido para desempeñar un papel fundamental en angiogénesis tumoral, invasión y metástasis. Por ejemplo, el crecimiento de células cancerosas invasivas es drásticamente mejorado por las
20 interacciones del tumor del estroma que afectan la ruta HGF/c-Met (receptor de HGF). HGF, que se identificó originalmente como un potente mitógeno para hepatocitos es principalmente secretado por las células del estroma y la HGF secretada puede promover la motilidad y la invasión de varias
25 células cancerosas que expresan c-Met en una forma paracrina.

5

La unión de HGF a c-Met lleva a la fosforilación del receptor y activación de la ruta de señalización de proteína quinasa activada por Ras/mitógeno (MAPK), mejorando así el comportamiento maligno de las células cancerosas. Por otra
5 parte, la estimulación de la ruta HGF/c-met en sí misma puede conducir a la inducción de la expresión de VEGF, contribuyendo automáticamente directamente a la actividad angiogénica.

Por lo tanto, estrategias antitumorales anti-
10 angiogénicas o enfoques que se dirigen a la señalización de VEGF/VEGFr o señalización de HGF/c-met puede representar terapias contra el cáncer mejoradas.

Las tirosina quinasas también contribuyen a la patología de las enfermedades oftalmológicas, enfermedades y
15 condiciones, tales como la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) y la retinopatía diabética (RD). La ceguera de dichas enfermedades se ha relacionado con anomalías en la neovascularización retinal. La formación de nuevos vasos sanguíneos es regulada por factores de crecimiento como el
20 VEGF y HGF que activan receptores de tirosina quinasas que resultan en la apertura de vías de señalización que conducen al rompimiento de plasma en la mácula, causando pérdida de visión. Las quinasas son blancos atractivos de esta manera para el tratamiento de enfermedades oculares que involucran
25 neovascularización.

Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollar una estrategia para controlar la neovascularización de los ojos y desarrollar una estrategia para el tratamiento de enfermedades oculares.

5 A continuación se describen moléculas pequeñas que son potentes inhibidores de la actividad de proteína tirosina quinasa.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

10

La presente invención proporciona nuevos compuestos y métodos para el tratamiento de una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de quinasa, por ejemplo una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de la

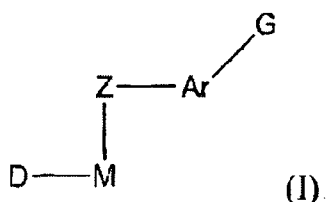
15 proteína tirosina quinasa, por ejemplo una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de proteína tirosina quinasa de los receptores del factor de crecimiento, por ejemplo una enfermedad sensible a la inhibición de la señalización del receptor tipo tirosina quinasa, o por

20 ejemplo, una enfermedad sensible a la inhibición de señalización del receptor de VEGF. En una modalidad la enfermedad es una enfermedad proliferante celular. En otra modalidad, la enfermedad es una enfermedad oftalmológica. Los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad de

25 la quinasa, tal como actividad de la proteína tirosina

quinasa, por ejemplo actividad de proteína tirosina quinasa de los receptores del factor de crecimiento, o por ejemplo la señalización del receptor tipo tirosina quinasa.

En un primer aspecto, la invención proporciona
5 compuestos de fórmula (I) que son útiles como inhibidores de quinasa:



10 y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y sus complejos, y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos, donde D, M, Z, Ar y G son tal como se definen en este documento. Debido a que los compuestos de la presente
15 invención son útiles como inhibidores de quinasa son, por lo tanto, herramientas útiles de investigación para el estudio del papel de las quinasas en estados normal y de enfermedad. En algunas modalidades, la invención proporciona compuestos que son útiles como inhibidores de la señalización del
20 receptor de VEGF y, por tanto, son herramientas útiles de investigación para el estudio de la función del VEGF en los estados normal y de enfermedad.

La referencia a "un compuesto de la fórmula (I)",
(o equivalentemente, "un compuesto de acuerdo con el primer
25 aspecto", o "un compuesto de la presente invención", y

8

similares), en lo sucesivo se entenderá que incluye referencia a N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y sus complejos, y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros, enantiómeros
5 y tautómeros de los mismos, a menos que se indique lo contrario.

En un segundo aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto según la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable,
10 excipiente o diluyente. Por ejemplo, la invención proporciona composiciones que comprende un compuesto que es un inhibidor de la señalización del receptor de VEGF, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, excipiente o diluyente.

15 En un tercer aspecto, la invención proporciona un método de inhibición de la actividad de quinasa, por ejemplo la proteína tirosina quinasa, por ejemplo la actividad de la tirosina quinasa de un receptor del factor de crecimiento, incluyendo el método el contacto de la quinasa con un
20 compuesto de acuerdo con la presente invención, o con una composición según la presente invención. En algunas modalidades de este aspecto, la invención proporciona un método de inhibición de la señalización del receptor tipo tirosina quinasa, por ejemplo, la inhibición de la
25 señalización del receptor de VEGF. La inhibición puede estar

en una célula o un organismo multicelular. Si en una célula, el método de acuerdo a este aspecto de la invención comprende el contacto de la célula con un compuesto de acuerdo con la presente invención, o con una composición según la presente
5 invención. Si en un organismo multicelular, el método de acuerdo con este aspecto de la invención comprende administrar al organismo un compuesto según la presente invención, o una composición según la presente invención. En algunas modalidades el organismo es un mamífero, por ejemplo
10 un primate, por ejemplo, un ser humano.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona un método de inhibición de la angiogénesis, el método comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la
15 presente invención, o una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición según la presente invención. En algunas modalidades de este aspecto, la angiogénesis que debe inhibirse está involucrada en el crecimiento del tumor. En algunas otras formas de modalidad de la angiogénesis que se
20 inhibirá es la angiogénesis retinal. En algunas modalidades de este aspecto, el paciente es un mamífero, por ejemplo un primate, por ejemplo, un ser humano.

En un quinto aspecto, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad sensible a la inhibición de
25 actividad de quinasa, por ejemplo una enfermedad sensible a

la inhibición de actividad de proteína tirosina quinasa, por ejemplo una enfermedad sensible a la inhibición de actividad de proteína tirosina quinasa de los receptores del factor de crecimiento. En algunas modalidades de este aspecto, la

5 invención proporciona un método para tratar una enfermedad sensible a la inhibición de la señalización del receptor tipo tirosina quinasa, por ejemplo una enfermedad sensible a la inhibición de señalización del receptor de VEGF, el método comprendiendo la administración a un organismo en su

10 necesidad de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la presente invención, o una composición según la presente invención. En algunas modalidades de este aspecto, el organismo es un mamífero, por ejemplo un primate, por ejemplo, un ser humano.

15 En un sexto aspecto, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad proliferante celular, el método comprendiendo la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la presente invención, o una cantidad

20 terapéuticamente efectiva de una composición de acuerdo con la presente invención. En algunas modalidades de este aspecto, la enfermedad de proliferación celular es el cáncer. En algunas modalidades, el paciente es un mamífero, por ejemplo un primate, por ejemplo, un ser humano.

25 En un séptimo aspecto, la invención proporciona un

método para tratar una enfermedad, trastorno o enfermedad oftálmica, el método comprendiendo la administración a un paciente necesitado de ello de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la presente invención, o una
5 cantidad terapéuticamente efectiva de una composición según la presente invención. En algunas modalidades de este aspecto, la enfermedad es causada por la angiogénesis coroidea. En algunas modalidades de este aspecto, el paciente es un mamífero, por ejemplo un primate, por ejemplo, un ser
10 humano.

En un octavo aspecto, la invención provee la utilización de un compuesto según la presente invención a favor o en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de quinasa, por ejemplo, para inhibir la actividad
15 de proteína tirosina quinasa, por ejemplo, para inhibir la actividad de proteína tirosina quinasa de receptores del factor de crecimiento. En algunas modalidades de este aspecto, la invención provee la utilización de un compuesto de acuerdo con la presente invención a favor o en la
20 fabricación de un medicamento para inhibir la señalización del receptor tipo tirosina quinasa, por ejemplo, para inhibir la señalización del receptor de VEGF. En algunas modalidades de este aspecto, la invención provee la utilización de un compuesto según la presente invención a favor o en la
25 fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad

sensible a la inhibición de actividad de quinasa En algunas modalidades de este aspecto, la enfermedad es sensible a la inhibición de actividad de proteína tirosina quinasa, por ejemplo la inhibición de actividad de proteína tirosina quinasa de receptores del factor de crecimiento En algunas modalidades de este aspecto, la enfermedad es sensible a la inhibición de la señalización del receptor tipo tirosina quinasa, por ejemplo la señalización del receptor de VEGF. En algunas modalidades, la enfermedad es una enfermedad proliferante celular, por ejemplo cáncer. En algunas modalidades de este aspecto, la enfermedad es una enfermedad, trastorno o afección oftálmica. En algunas modalidades de este aspecto, la enfermedad, trastorno o afección oftálmica es causada por la angiogénesis corioidea. En algunas modalidades de este aspecto, la enfermedad es la degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética o edema de retina.

En un noveno aspecto, la invención provee la utilización de un compuesto según la presente invención, o una composición del mismo, para inhibir la actividad de quinasa, por ejemplo, para inhibir la actividad del receptor tipo tirosina quinasa, por ejemplo, para inhibir la actividad de proteína tirosina quinasa de receptores del factor de crecimiento. En algunas modalidades de este aspecto, la invención provee la utilización de un compuesto según la

presente invención, o una composición del mismo, para inhibir la señalización del receptor tipo tirosina quinasa, por ejemplo, para inhibir la señalización del receptor de VEGF.

En un décimo aspecto, la invención provee la
5 utilización de un compuesto según la presente invención, o una composición del mismo, para tratar una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de la quinasa, por ejemplo una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de proteína tirosina quinasa, por ejemplo una
10 enfermedad sensible a la inhibición o la actividad de proteína tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento. En algunas modalidades de este aspecto, la invención provee la utilización de un compuesto según la presente invención, o una composición del mismo, para tratar
15 una enfermedad sensible a la inhibición de la señalización del receptor tipo tirosina quinasa, por ejemplo una enfermedad sensible a la inhibición de señalización del receptor de VEGF. En algunas modalidades de este aspecto, la enfermedad es una enfermedad proliferante celular, por
20 ejemplo cáncer. En algunas modalidades de este aspecto, la enfermedad es una enfermedad, trastorno o condición oftálmica. En algunas modalidades de este aspecto, la enfermedad, trastorno o condición oftálmica es causada por angiogénesis corioidea.

25 Lo anterior se limita a resumir algunos aspectos de

la invención y no se pretende que sean limitativos por naturaleza. Estos aspectos y otros aspectos y modalidades se describen más detalladamente a continuación.

5

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para inhibir la actividad de quinasa, por ejemplo, actividad de la proteína tirosina quinasa, por ejemplo, la actividad del receptor de la proteína quinasa, por ejemplo, el receptor KDR de VEGF. La invención también proporciona compuestos, composiciones y métodos para inhibir la angiogénesis, el tratamiento de una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de quinasa, tratamiento de enfermedades de proliferación celular y las condiciones y el tratamiento de enfermedades, trastornos y condiciones oftálmicas. La patente y la literatura científica referida aquí reflejan el conocimiento que está disponible para aquellos con conocimientos en la materia. Las patentes concedidas, solicitudes de patente publicadas y las referencias que se citan en este documento se incorporan por referencia a la misma medida que si cada una sea específica e individualmente indicada para incorporarse por referencia. En el caso de inconsistencias, la presente descripción prevalecerá.

A los efectos de la presente invención, las siguientes definiciones se utilizarán (a menos que expresamente se indique lo contrario):

Para simplificar, radicales químicos se definen y se refirieren a lo largo de la descripción primariamente como radicales químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.). No obstante, dichos términos también se utilizan para transmitir correspondientes radicales multivalentes en las circunstancias apropiadas estructurales claras para los expertos en la técnica. Por ejemplo, mientras un radical "alquilo" se refiere generalmente a un radical monovalente (por ejemplo, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), en determinadas circunstancias, un radical bivalente de enlace puede ser "alquilo", en cuyo caso los expertos en la técnica entenderán el alquilo como un radical divalente (por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que es equivalente al término "alquileno". Del mismo modo, en circunstancias en donde se requiere un radical divalente y se afirma como "arilo", los expertos en la técnica entenderán que el término "arilo" se refiere al radical correspondiente divalente, arileno. Todos los átomos se entiende que tienen su número normal de valencias para la formación del enlace (es decir, 4 para el carbono, 3 para N, 2 para O, y 2, 4 o 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del S). En ocasiones se puede definir un radical, por ejemplo, como $(\text{A})_a\text{-B-}$, donde a es 0 ó 1. En estos casos, cuando a es 0 el radical es B y

cuando a es 1 el radical es A-B-.

Para simplificar, la referencia a un " C_n-C_m " heterociclilo o " C_n-C_m " heteroarilo significa un heterociclilo o heteroarilo que tiene de " n " a " m " átomos del anillo, donde
5 " n " y " m " son números enteros. Así, por ejemplo, un C_5-C_6 heterociclilo es un anillo de 5- o 6- miembros con al menos un heteroátomo, e incluye pirrolidinil (C_5) y piperazinilo y piperidinilo (C_6); C_6 heteroarilo incluye, por ejemplo, piridilo y pirimidilo.

10 El término "hidrocarbilo" se refiere a un alquilo, alquenilo, o alquinilo recto o ramificado cada uno como se define aquí. Un " C_0 " hidrocarbilo se utiliza para referirse a un enlace covalente. Por lo tanto, " C_0-C_3 hidrocarbilo" incluye un enlace covalente, metilo, etilo, etenilo, etinilo,
15 propilo, propenilo, propinilo y ciclopropilo.

El término "alquilo" designa un grupo alifático de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, alternativamente 1-8 átomos de carbono, y, alternativamente, 1-6 átomos de carbono. En algunas
20 modalidades, los grupos alquilo tienen de 2 a 12 átomos de carbono, alternativamente 2-8 átomos de carbono y alternativamente 2-6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec -butilo, terc -butilo,
25 pentilo, hexilo y similares. Un alquilo " C_0 " (como en " C_0 -

C₃alquilo") es un enlace covalente.

El término "alquenilo" tiene por objeto referirse a un grupo alifático de cadena recta o ramificada insaturada con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, con 2 a 12
5 átomos de carbono, alternativamente 2-8 átomos de carbono, y alternativamente, 2-6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

El término "alquinilo" tiene por objeto referirse a
10 un grupo alifático de cadena recta o ramificada insaturada con uno o más enlaces triples carbono-carbono, con 2 a 12 átomos de carbono, alternativamente 2-8 átomos de carbono, y alternativamente, 2-6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo,
15 butinilo, pentinilo y hexinilo.

Los términos "alquilenilo", "alquenilenilo", o "alquinilenilo" como se usan aquí están destinados a significar un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, respectivamente, tal como se definen aquí antes, que se coloca entre y sirve para
20 conectar dos grupos químicos. Ejemplos de grupos alquilenilo incluyen, sin limitación, metileno, etileno, propileno y butileno. Ejemplos de grupos alquenilenilo incluyen, sin limitación, etenileno, propenileno, y butenileno. Ejemplos de grupos alquinilenilo incluyen, sin limitación, etinileno,
25 propinileno, y butinileno.

El término "carbociclo" como se emplea aquí significa un radical cicloalquilo o arilo.

El término "cicloalquilo" designa un grupo hidrocarburo mono-, bi-, tri- o poli-cíclico, insaturado o
5 parcialmente insaturado, saturado que tiene aproximadamente 3 a 15 átomos de carbono, de forma alternativa con 3 a 12 átomos de carbono, alternativamente 3 a 8 átomos de carbono, alternativamente 3 a 6 átomos de carbono, y alternativamente 5 o 6 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo
10 cicloalquilo se fusiona con un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitación, ciclopenten-2-enona, ciclopenten-2-enol, ciclohex-2-enona, ciclohex-2-enol, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, 15 ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.

El término "heteroalquilo" tiene por objeto significar un grupo alifático de cadena recta o ramificada, saturado, parcialmente insaturado, o insaturado, en donde uno o más átomos de carbono en el grupo independiente se
20 sustituyen por un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en O, S, y N.

El término "arilo" intenta designar un radical aromático mono, bi, tri o policíclico, que tiene de uno a tres anillos aromáticos. En algunas modalidades el arilo es
25 un radical C₆-C₁₄ aromático, como alternativa el grupo arilo

19

es un grupo C_6-C_{10} , alternativamente un grupo arilo C_6 . Ejemplos de grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antracenilo y fluorenilo.

Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" tienen por
5 objeto referirse a un grupo formado por un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo. Si un grupo aralquilo se describe como "opcionalmente sustituido", pretende que cualquiera o ambos radicales de arilo y alquilo de forma independiente puede ser opcionalmente sustituido o no
10 sustituido. En algunas modalidades, el grupo aralquilo es $(C_1-C_6)alc (C_6-C_{10})arilo$, incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo. Para simplificar, cuando se escribe como "arilalquilo" este término, y los términos relacionados con este, se destina para indicar el orden de los grupos en
15 un compuesto como "aril-alquilo". Del mismo modo, "alquil-arilo" tiene por objeto indicar el orden de los grupos en un compuesto como "alquil-arilo".

Los términos "heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" tienen por objeto referirse a un grupo que es
20 una estructura mono-, bi-, o policíclica que tienen de 3 a cerca de 14 átomos, alternativamente 3 a 8 átomos, alternativamente 4 a 7 átomos, alternativamente 5 o 6 átomos en donde uno o más átomos, por ejemplo 1 o 2 átomos, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de N, O
25 y S, el resto de los átomos que constituyen el anillo son

20

átomos de carbono. La estructura de anillo puede ser saturada, no saturada o insaturada parcialmente. En algunas modalidades, el grupo heterocíclico es no aromático, en cuyo caso el grupo también es conocido como un heterocicloalquilo.

- 5 En una estructura bicíclica o policíclica, uno o más anillos pueden ser aromáticos; por ejemplo, un anillo de un heterociclo bicíclico o uno o dos anillos de un heterociclo tricíclico pueden ser aromáticos, como en indano y 9,10-dihidro antraceno. Ejemplos de grupos heterocíclicos
- 10 incluyen, sin limitación, epoxi, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo, morfolino, tienilo, piridilo, 1,2,3 triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piperazino, piperidilo, piperidino,
- 15 morfolinilo, homopiperazinilo, homopiperazino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidropirrolilo y azepanilo. En algunas modalidades, el grupo heterocíclico se fusiona con un grupo arilo, heteroarilo, o cicloalquilo. Ejemplos de tales heterociclos fusionados incluyen, sin
- 20 limitación, tetrahidroquinolina y dihidrobenzofurano. Específicamente excluidos del campo de este término son compuestos donde un átomo de O o S anular es adyacente a otro átomo de O o S.

- En algunas modalidades, el grupo heterocíclico es
- 25 un grupo heteroarilo. Tal como se utiliza aquí, el término

"heteroarilo" intenta designar un grupo mono-, bi-, tri o policíclico dotado de 5 a 14 átomos de anillo, como alternativa 5, 6, 9 o 10 átomos de anillo; que tienen, por ejemplo 6, 10, o 14 electrones pi compartidos en un arreglo cíclico, y que tienen, además de átomos de carbono, entre uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo formado por N, O y S. Por ejemplo, un grupo heteroarilo incluyen, sin limitación, pirimidinilo, piridinilo, bencimidazolilo, tienilo, benzotiazolilo, benzofuranilo e indolinilo. Otros ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo e isoxazolilo.

Los términos "arileno", "heteroarileno", o "heterociclileno" significan un arilo, heteroarilo, o un grupo heterociclilo, respectivamente, tal como se definen aquí antes, que se coloca entre y sirve para conectar otros dos grupos químicos.

Ejemplos de heterocicclilos y heteroarilos incluyen, pero no limitado a, azepinilo, azetidino, acridinilo, azocinilo, bencidolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzofurilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo,

bencitriazolilo, bencitetrazolilo, bencisoxazolilo,
 bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, benzoxazolilo,
 benzoxadiazolilo, benzopiranilo, carbazolilo, 4aH-
 carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo,
 5 coumarinilo, decahidroquinolinilo, 1,3-dioxolano, 2H,6H-
 1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano,
 dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-
 dihidro -4-oxo-quinazolinilo), furanilo, furopiridinilo (tal
 como fuor[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo o furo[2,3-
 10 b]piridinilo), furilo, furazanilo, hexahidrodiazepinilo,
 imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, 1H-
 indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo,
 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo,
 isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo,
 15 isotiazolilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, metilendioxifenilo,
 morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo,
 oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-
 oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo,
 oxazolidinilo, oxetanilo, 2-oxoazepinilo, 2-oxopiperazinilo,
 20 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, pirimidinilo,
 fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo,
 fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo,
 piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo,
 pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo,
 25 pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol,

piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo,
 pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolopiridilo,
 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-
 quinolizininilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidro-1,1-
 5 dioxotienilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofurilo,
 tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo,
 tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tiazolidinilo, 6H-1,2,5-
 tiadiazininilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo,
 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo),
 10 tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfoluil
 sulfona, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo,
 tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo,
 triazinilazepinilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-
 triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-
 15 triazolilo), y xantenilo.

El término "azolilo" como sea emplea en este
 documento está destinado a significar un grupo heterocíclico
 de cinco miembros saturado o insaturado que contiene dos o
 más heteroátomos, como átomos de anillo, seleccionados del
 20 grupo que consiste de nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde
 al menos uno de la heteroátomos es un átomo de nitrógeno.
 Ejemplos de grupos azolilo incluyen, pero no se limitan a,
 imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo,
 isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4- tiadiazolilo, 1,2,4-
 25 oxadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido.

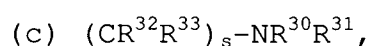
Como se emplea en la presente, y a menos que se indique lo contrario, cuando una fracción (por ejemplo, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, etc.) se describe como "opcionalmente sustituido" se entiende que el grupo opcionalmente tiene de uno a cuatro, alternativamente de uno a tres, alternativamente uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente no hidrógeno. Sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, halo, hidroxilo, oxo (por ejemplo, un anillo -CH-sustituido con oxo es -C(O)-) nitro, halohidrocarbilo, hidrocarbilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, amino, acilamino, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, aminoalquilo, acilo, carboxi, hidroxialquilo, arenosulfonilo, alcanosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonilo, aciloxi, ciano y grupos ureido.

Ejemplos de sustituyentes, que a su vez no son sustituidos adicionalmente (salvo que expresamente se indique lo contrario) son los siguientes:

(a) halo, ciano, oxo, carboxi, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino,

(b) C₁-C₅alquilo o alquenilo o arilalquil imino, carbamoilo, azido, carboxamido, mercapto, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilarilo, arilalquilo, C₁-C₈alquilo, C₁-

C₈alquenilo, C₁-C₈alcoxi, C₁-C₈alquiamino, C₁-C₈alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, C₂-C₈acilo, C₂-C₈acilamino, C₁-C₈alquiltio, arilalquiltio, ariltio, C₁-C₈alquilsulfinilo, arilalquilsulfinilo, arilsulfinilo, C₁-C₈alquilsulfonilo, 5 arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, C₀-C₆N-alquil carbamoilo, C₂-C₁₅N,N-dialquilcarbamoilo, C₃-C₇ cicloalquilo, aroilo, ariloxi, arilalquil eter, arilo, arilo fusionado a un cicloalquilo o heterociclo u otro anillo arilo, C₃-C₇heterociclo, C₅-C₁₅heteroarilo o cualquiera de estos anillo 10 fusionados o espiro-fuisonados a un cicloalquilo, heterociclilo, o arilo, en donde cada uno de los anteriores se sustituye opcionalmente con uno o más radicales enumerados en (a), anterior; y



15 en donde s es de 0 (caso en el cual el nitrógeno se une directamente al radical que se sustituye) a 6,

R³² y R³³ cada uno es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo o C₁-C₄alquilo, y R³⁰ y R³¹ cada uno es independientemente hidrógeno, ciano, oxo, hidroxilo, C₁-C₈alquilo, C₁-C₈heteroalquilo, C₁-C₈alquenilo, carboxamido, C₁-C₃alquil-carboxamido, carboxamido-C₁-C₃alquilo, amidino, C₂-C₈hidroxialquilo, C₁-C₃alquilarilo, aril-C₁-C₃alquilo, C₁-C₃alquilheteroarilo, heteroaril-C₁-C₃alquilo, C₁-C₃alquilheterociclilo, heterociclil-C₁-C₃alquil C₁-C₃alquilocicloalquilo, cicloalquil-C₁-C₃alquilo, C₂-C₈alcoxi, 20 25

- C_2-C_8 alcoxi- C_1-C_4 alquilo, C_1-C_8 alcoxycarbonilo,
 ariloxycarbonilo, aril- C_1-C_3 alcoxycarbonilo,
 heteroariloxycarbonilo, heteroaril- C_1-C_3 alcoxycarbonilo, C_1-C_8 acilo, C_0-C_8 alquil-carbonilo, aril- C_0-C_8 alquil-carbonilo,
 5 heteroaril- C_0-C_8 alquil-carbonilo, cicloalquil- C_0-C_8 alquil-carbonilo, C_0-C_8 alquil-NH-carbonilo, aril- C_0-C_8 alquil-NH-carbonilo, heteroaril- C_0-C_8 alquil-NH-carbonilo, cicloalquil- C_0-C_8 alquil-NH-carbonilo, C_0-C_8 alquil-O-carbonilo, aril- C_0-C_8 alquil-O-carbonilo, heteroaril- C_0-C_8 alquil-O-carbonilo,
 10 cicloalquil- C_0-C_8 alquil-O-carbonilo, C_1-C_8 alquilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, C_1-C_8 alquil-NH-sulfonilo, arilalquil-NH-sulfonilo, aril-NH-sulfonilo, heteroarilalquil-NH-sulfonilo, heteroaril-NH-sulfonil aroilo,
 15 arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril- C_1-C_3 alquil-, cicloalquil- C_1-C_3 alquil-, heterociclil- C_1-C_3 alquil-, heteroaril- C_1-C_3 alquil-, o grupo protector, en donde cada uno de los anteriores se sustituye opcionalmente además con uno o más radicales enumerados en (a), anterior; o
 20 R^{30} y R^{31} tomados juntos con el N al cual se unen forman un heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de (a) anterior, un grupo protector, y ($X^{30}-Y^{31}-$), en donde dicho heterociclilo también
 25 puede estar en puente (formando un radical bicíclico con un

puente metileno, etileno o propileno); en donde

X^{30} se selecciona del grupo que consta de C_1 - C_8 alquilo, C_2 - C_8 alquenilo-, C_2 - C_8 alquinilo-, $-C_0$ - C_3 alquil- C_2 - C_8 alquenil- C_0 - C_3 alquilo, C_0 - C_3 alquil- C_2 - C_8 alquinil- C_0 - C_3 alquilo,
 5 C_0 - C_3 alquil- O - C_0 - C_3 alquilo-, HO - C_0 - C_3 alquilo-, C_0 - C_4 alquil- $N(R^{30})$ - C_0 - C_3 alquilo-, $N(R^{30})(R^{31})$ - C_0 - C_3 alquilo-, $N(R^{30})(R^{31})$ - C_0 - C_3 alquenil-, $N(R^{30})(R^{31})$ - C_0 - C_3 alquinil-, $(N(R^{30})(R^{31}))_2$ - $C=N$ -, C_0 - C_3 alquil- $S(O)_{0-2}$ - C_0 - C_3 alquilo-, CF_3 - C_0 - C_3 alquilo-, C_1 - C_8 heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo,
 10 heteroarilo, aril- C_1 - C_3 alquilo-, cicloalquil- C_1 - C_3 alquilo-, heterociclil- C_1 - C_3 alquilo-, heteroaril- C_1 - C_3 alquilo-, $N(R^{30})(R^{31})$ -heterociclil- C_1 - C_3 alquilo-, en donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicilo se sustituyen opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes de (a); y

15 Y^{31} se selecciona del grupo que consta de un enlace directo, $-O$ -, $-N(R^{30})$ -, $-C(O)$ -, $-O-C(O)$ -, $-C(O)-O$ -, $-N(R^{30})-C(O)$ -, $-C(O)-N(R^{30})$ -, $-N(R^{30})-C(S)$ -, $-C(S)-N(R^{30})$ -, $-N(R^{30})-C(O)-N(R^{31})$ -, $-N(R^{30})-C(NR^{30})-N(R^{31})$ -, $-N(R^{30})-C(NR^{31})$ -, $-C(NR^{31})-N(R^{30})$ -, $-N(R^{30})-C(S)-N(R^{31})$ -, $-N(R^{30})-C(O)-O$ -, $-O-C(O)-N(R^{31})$ -,
 20 $-N(R^{30})-C(S)-O$ -, $-O-C(S)-N(R^{31})$ -, $-S(O)_{0-2}$ -, $-SO_2N(R^{31})$ -, $-N(R^{31})-SO_2$ - y $-N(R^{30})-SO_2N(R^{31})$ -.
 25

Un radical que se sustituye es aquel en donde uno o más (por ejemplo una hasta cuatro, de forma alternativa desde una hasta tres y alternativamente, uno o dos), hidrógenos se han sustituido de forma independiente con otro sustituyente

químico. A modo de ejemplo no limitativo, fenilos sustituidos incluyen 2-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo-, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-3-propilfenilo. Como otro ejemplo no limitativo, n-octilos sustituidos incluyen 2,4-dimetil-5-
5 etil-octilo y 3-ciclopentil-octilo. Incluido dentro de esta definición son metilenos ($-\text{CH}_2-$) sustituido con oxígeno para formar carbonilo $-\text{CO}-$.

Cuando hay dos sustituyentes opcionales unidos a átomos adyacentes de una estructura de anillo, como por
10 ejemplo, un fenilo, tiofenilo o piridinilo, los sustituyentes, junto con los átomos a los que están unidos, opcionalmente forman un cicloalquilo o heterociclo de 5 o 6 miembros que tienen 1, 2, ó 3 heteroátomos anulares.

En algunas modalidades, un grupo hidrocarbilo,
15 heteroalquilo, heterocíclico y/o grupo arilo es no sustituido.

En algunas modalidades, un grupo hidrocarbilo, heteroalquilo, heterocíclico y/o un grupo arilo es sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente.

20 Ejemplos de sustituyentes en los grupos alquilo incluyen, pero no limitado a, hidroxilo, halógeno (por ejemplo, un sustituyente halógeno individual o sustituyentes halo múltiple, en este último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que tiene Cl_3), oxo, ciano, nitro, alquilo,
25 cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino,

heterociclo, arilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-P(=O)_2R^e$,
 $-S(=O)_2OR^e$, $-P(=O)_2OR^e$, $-NR^bR^c$, $-NR^bS(=O)_2R^e$, $-NR^bP(=O)_2R^e$, $-$
 $S(=O)_2NR^bR^c$, $-P(=O)_2NR^bR^c$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-$
 $OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^bR^c$, $-NR^bC(=O)OR^e$, $-NR^dC(=O)NR^bR^c$, $-$
5 $NR^dS(=O)_2NR^bR^c$, $-NR^dP(=O)_2NR^bR^c$, $-NR^bC(=O)R^a$ o $-NR^bP(=O)_2R^e$, en
donde R^a es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo,
cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo o arilo; R^b , R^c y R^d
son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,
heterociclo o arilo, o dichos R^b y R^c juntos con el N al cual
10 se unen forman opcionalmente un heterociclo; y R^e es alquilo,
cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo,
heterociclo o arilo. En los sustituyentes ejemplares antes
mencionados, grupos tales como alquilo, cicloalquilo,
alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo se
15 pueden sustituir por sí mismos opcionalmente

Ejemplos de sustituyentes en los grupos alquenilo y
alquinilo incluyen, pero no se limitan a, alquilo o alquilo
sustituido, así como aquellos grupos recitados como ejemplos
de los sustituyentes alquilo.

20 Ejemplos de los sustituyentes en los grupos
cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, nitro, ciano,
alquilo o alquilo sustituido, así como los grupos recitados
anteriormente como ejemplos de los sustituyentes alquilo
Otros ejemplos de los sustituyentes incluyen, pero no se
25 limitan a, sustituyentes espiro-unidos o cíclicos fusionados,

30

por ejemplo, cicloalquilo espiro-unido, cicloalquenilo espiro-unido, heterociclo espiro-unido (excluyendo heteroarilo), cicloalquenilo fusionado, cicloalquilo fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, donde
5 los sustituyentes antes mencionados cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo pueden ser opcionalmente sustituidos por sí mismos.

Ejemplos de sustituyentes en los grupos cicloalquenilo incluyen, pero no limitados a, nitro, ciano,
10 alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos recitados como ejemplos de los sustituyentes alquilo. Otros ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no limitados a, sustituyentes cíclicos espiro-unido o fusionado, por ejemplo cicloalquilo espiro-unido, cicloalquenilo espiro-unido,
15 heterociclo espiro-unido (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, donde el cicloalquilo mencionado antes, cicloalquenilo, sustituyentes heterociclo y arilo pueden ser ellos mismos opcionalmente sustituidos.

20 Ejemplos de sustituyentes en los grupos arilo incluyen, pero no limitados a, nitro, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos recitados anteriormente como ejemplo de los
25 sustituyentes alquilo. Otros ejemplos de sustituyentes

incluyen, pero no limitados a, grupos cíclicos fusionados, como cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, donde los sustituyentes antes mencionados cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos automáticamente. Aún otros ejemplos de los sustituyentes en los grupos arilo (fenilo, como un ejemplo no limitativo) incluyen, pero no limitados a, haloalquilo y aquellos grupos recitados como ejemplos de los sustituyentes alquilo.

10 Ejemplos de sustituyentes en los grupos heterocíclico incluyen, pero no limitados a, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, nitro, oxo (es decir, =O), ciano, alquilo, alquilo sustituido, así como aquellos grupos recitados como
15 ejemplos de sustituyentes alquilo. Otros ejemplos de sustituyentes en los grupos heterocíclicos incluyen, pero no limitados a, sustituyentes cíclicos espiro-unidos o fusionados en cualquier punto o puntos disponibles de unión, por ejemplo cicloalquilo espiro-unido, cicloalquenilo espiro-
20 unido, heterociclo espiro-unido (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo, heterociclo fusionado y arilo fusionado, donde los sustituyentes antes mencionados cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo pueden opcionalmente sustituirse por sí mismos.

25 En algunas modalidades, un grupo heterocíclico es

sustituido en el carbono, nitrógeno y/o azufre en una o más posiciones. Ejemplos de sustituyentes sobre el nitrógeno, pero no limitados a alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo, 5 arilsulfonilo, alcoxicarbonilo, o aralcoxicarbonilo. Ejemplos de sustituyentes sobre azufre incluyen, pero no limitado a, oxo y C₁₋₆alquilo. En algunas modalidades, heteroátomos de nitrógeno y azufre independientemente pueden ser opcionalmente oxidados y heteroátomos de nitrógeno de forma 10 independiente pueden ser opcionalmente cuaternizados.

En algunas modalidades, los sustituyentes en los grupos de anillo, como arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, incluyen halógeno, alcoxi y/o alquilo.

En algunas modalidades, los sustituyentes en los 15 grupos alquilo son halógeno y/o hidroxí.

Un "halohidrocarbilo" como se emplea aquí es un radical hidrocarbilo, en donde uno a todos los hidrógenos han sido sustituidos con uno o más halo.

El término "halógeno" o "halo" como se emplea aquí 20 se refiere a cloro, bromo, flúor, o yodo. Como aquí se emplea, el término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo o arilcarbonilo. El término "acilamino" se refiere a un grupo amida unido en el átomo de nitrógeno (es decir, R-CO-NH-). El término "carbamoilo" se refiere a un 25 grupo amida unido en el átomo de carbono carbonilo (es decir,

NH₂-CO-). El átomo de nitrógeno de un sustituyente acilamino o carbamoilo es, además, opcionalmente sustituido. El término "sulfonamido" se refiere a un sustituyente sulfonamido unido ya sea por el azufre o el átomo de nitrógeno. El término

5 "amino" está destinado a incluir NH₂, alquilamino, dialquilamino (donde cada alquilo puede ser igual o diferente), arilamino, y grupos amino cíclicos. El término "ureido" como se emplea aquí se refiere a un radical ureido sustituido o no sustituido.

10 El término "radical" como se usa aquí significa un radical químico que comprende uno o más electrones no apareados.

Cuando sustituyentes opcionales son elegidos de "uno o varios" grupos se debe entender que esta definición

15 incluye todos los sustituyentes que se eligen dentro de uno de los grupos especificados o a partir de la combinación de todos los grupos especificados.

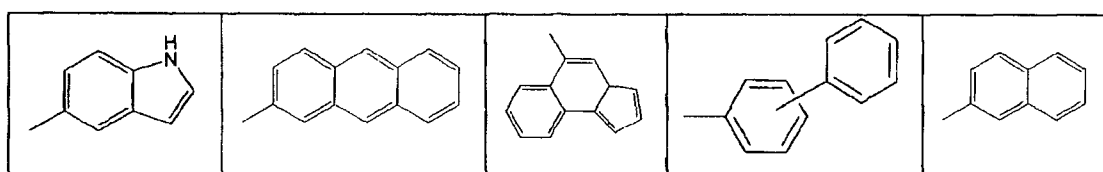
Además, sustituyentes en radicales cíclicos (es decir, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo)

20 incluyen radicales mono- 5- a 6- miembros y 9- a 14-miembros bi-cíclicos fusionados al radical cíclico de origen para formar un sistema de anillo fusionado bi- o tri-cíclico. Los sustituyentes en radicales cíclicos también incluyen radicales mono- 5- a 6- miembros y 9- a 14-miembros bi-

25 cíclicos unidos al radical cíclico de origen por medio de un

enlace covalente para formar un sistema de abi-anillo bi- o tricíclico. Por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido incluye, pero no limitado a, los siguientes:

5



Un radical "no sustituido" (por ejemplo, cicloalquilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, etc.)
 10 significa un radical tal como se define arriba que no tiene ningún tipo de sustituyentes opcionales.

Un anillo carbocíclico de tres a ocho miembros parcialmente insaturado o insaturado es por ejemplo un anillo carbocíclico saturado o insaturado, de cinco a seis miembros.
 15 Ejemplos de anillos carbocíclicos de tres a ocho miembros saturado o insaturado incluyen fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

Un grupo carboxílico y heterocíclico saturado o insaturado puede condensarse con otro grupo heterocíclico o saturado para formar un grupo bicíclico, por ejemplo un grupo
 20 carbocíclico o heterocíclico, bicíclico de nueve a doce miembros, saturado o insaturado. Los grupos bicíclicos incluyen naftilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 1,4-benzoxanilo, indanilo, indolilo y 1,2,3,4-
 25 tetrahidronaftilo.

35

Cuando un grupo carbocíclico o heterocíclico es sustituido por dos grupos C₁-C₆alquilo, los dos grupos alquilo se pueden combinar entre sí para formar una cadena de alquilenos, por ejemplo, una cadena de C₁-C₃alquilenos. Grupos
5 carbocíclicos o heterocíclicos que tienen esta estructura entrelazada incluyen biciclo[2.2.2]octanilo y norbornanilo.

Los términos "inhibidor de quinasa" y "inhibidor de actividad de quinasa", y similares, se utilizan para identificar un compuesto que es capaz de interactuar con una
10 quinasa e inhibiendo su actividad enzimática.

El término "inhibición de actividad de quinasa enzimática" se utiliza para significar la reducción de la capacidad de una quinasa para transferir un grupo fosfato de una molécula donante, como el ATP, a una molécula específica
15 objetivo (sustrato). Por ejemplo, la inhibición de la actividad de quinasa puede ser al menos aproximadamente 10%. En algunas modalidades de la invención, esta reducción de actividad de quinasa es por lo menos aproximadamente 25%, alternativamente por lo menos aproximadamente 50%,
20 alternativamente al menos aproximadamente 75%, y alternativamente por lo menos aproximadamente 90%. En otras modalidades, la actividad de quinasa se reduce en al menos el 95% y alternativamente por lo menos 99%. El valor IC₅₀ es la concentración de inhibidor de quinasa que reduce la actividad
25 de una quinasa a 50% de la enzima no inhibida.

Los términos "inhibidor de la señalización del receptor VEGF" se usan para identificar un compuesto que tiene una estructura tal como se define en este documento, que es capaz de interactuar con un receptor de VEGF e inhibir la actividad del receptor de VEGF. En algunas modalidades, la reducción de actividad es por lo menos aproximadamente 50%, alternativamente al menos aproximadamente 75%, y, alternativamente por lo menos aproximadamente 90%. En algunas modalidades, la actividad se reduce en al menos 95% y alternativamente por al menos 99%.

El término "cantidad efectiva de inhibición" se refiere a designar una dosis suficiente para producir la inhibición de la actividad de quinasa. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad de inhibición efectiva" variará dependiendo del compuesto, la quinasa, y similares. La cantidad efectiva de inhibición se puede determinar rutinariamente por aquellas personas con conocimientos comunes en la técnica. La quinasa puede estar en una célula, que a su vez puede estar en un organismo multicelular. El organismo multicelular puede ser, por ejemplo, una planta, un hongo o un animal, por ejemplo, un mamífero y por ejemplo un ser humano. El hongo puede estar infectando a una planta o un mamífero, por ejemplo, un ser humano, y por lo tanto podría estar situada en y/o en la planta o mamífero.

37

En un ejemplo de modalidad, tal inhibición es específica, es decir, el inhibidor de quinasa reduce la capacidad de una quinasa para transferir un grupo fosfato de una molécula donante, como el ATP, a una molécula objetivo
5 específica (sustrato) a una concentración inferior a la concentración del inhibidor de lo que se requiere para producir otro efecto biológico no relacionado. Por ejemplo, la concentración del inhibidor requerida para la actividad inhibidora de quinasa es por lo menos dos veces menor,
10 alternativamente por lo menos 5 veces menor, alternativamente por lo menos 10 veces menor, y, alternativamente por lo menos 20 veces menor que la concentración requerida para producir un efecto biológico sin relación.

Así, la invención proporciona un método para
15 inhibir la actividad enzimática de quinasa, que incluye el contacto con la quinasa con una cantidad efectiva de inhibición de un compuesto o composición según la invención. En algunas modalidades, la quinasa se encuentra en un organismo. Así, la invención proporciona un método para
20 inhibir la actividad enzimática quinasa en un organismo, que comprende la administración al organismo de una cantidad de inhibición efectiva de un compuesto o una composición según la invención. En algunas modalidades, el organismo es un mamífero, por ejemplo un mamífero domesticado. En algunas
25 modalidades, el organismo es un ser humano.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se emplea aquí es una cantidad de un compuesto de la invención, que cuando se administra a un paciente, provoca el efecto terapéutico deseado. El efecto terapéutico depende de la enfermedad a tratar y los resultados deseados. Como tal, el efecto terapéutico puede ser tratamiento de un estado de enfermedad. Además, el efecto terapéutico puede ser inhibición de la actividad de quinasas. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará en función del compuesto, el estado de la enfermedad y su severidad, la edad del paciente a tratar, entre otros. La cantidad terapéuticamente efectiva se puede determinar rutinariamente por aquellas personas con conocimientos comunes en la técnica.

En algunas modalidades, el efecto terapéutico es la inhibición de angiogénesis. La frase "inhibición de angiogénesis" se utiliza para denotar una capacidad de un compuesto según la presente invención para retardar el crecimiento de los vasos sanguíneos, tales como vasos sanguíneos en contacto con el inhibidor en comparación con los vasos sanguíneos no contactados. En algunas modalidades, angiogénesis es la angiogénesis tumoral. La frase "angiogénesis tumoral" intenta designar la proliferación de vasos sanguíneos que penetran en contacto u otro tipo de contacto con tumor canceroso, tal como un tumor. En algunas

modalidades, angiogénesis es la formación anormal de los vasos sanguíneos del ojo.

En un ejemplo de modalidad, la angiogénesis se retrasa al menos 25% en comparación con angiogénesis de los vasos sanguíneos no contactados, alternativamente al menos el 50%, alternativamente al menos el 75%, alternativamente al menos el 90%, alternativamente al menos el 95%, y, alternativamente, al menos el 99%. Por otra parte, se inhibe la angiogénesis en un 100% (es decir, los vasos sanguíneos no aumentan de tamaño o número). En algunas modalidades, la frase "inhibición de angiogénesis" incluye la regresión en el número o tamaño de vasos sanguíneos, en comparación con los vasos sanguíneos no contactados. Así, un compuesto según la invención que inhibe angiogénesis puede inducir retraso del crecimiento de los vasos sanguíneos, detención del crecimiento de los vasos sanguíneos, o inducir la regresión del crecimiento de los vasos sanguíneos.

Así, la invención proporciona un método para inhibir angiogénesis en un animal, que comprende la administración a un animal en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una composición de la invención. En algunas modalidades, el animal es un mamífero, por ejemplo un mamífero domesticado. En algunas modalidades, el animal es un ser humano.

En algunas modalidades, el efecto terapéutico es el

tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición oftálmica. La frase "tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición oftálmica" debe entenderse como la capacidad de un compuesto según la presente invención para el tratamiento

5 de una enfermedad, trastorno o condición exudativa y/o inflamatoria, oftálmica relacionado con alteración de la permeabilidad y/o integridad de los vasos retinales, un trastorno relacionado a la ruptura de microvasos retinales lleva a una hemorragia focal, una enfermedad de la parte

10 posterior del ojo, una enfermedad de la retina, o una enfermedad de la parte frontal del ojo, u otra enfermedad, trastorno o condición oftálmica.

En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o condición oftálmica incluye pero no se limita a Degeneración

15 Macular Relacionada con Edad (ARMD), degeneración macular exudativa (también conocida como "mojado" o degeneración macular neovascular relacionada con la edad (ARMD húmeda), edema macular, degeneración macular discoidal relacionada con la edad, edema macular cistoide, edema palpebral, edema de

20 retina, retinopatía diabética, neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, coriorretinopatía, neovascularización coroidea, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, retinopatías obstructivas arterial y venosa (por ejemplo, oclusión venosa retinal u oclusión

25 arterial retinal), oclusión de vena central de retina,

coagulopatía intravascular diseminada, oclusión venosa retinal ramificada, cambios del fondo hipertensivo, síndrome de isquemia ocular, microaneurismas arterial retinal, enfermedad de Coat, Telangiectasis parafoveal, oclusión de la

5 vena hemi-retinal, papiloflebitis, obstrucción de arteria central de retina, oclusión de arteria retinal ramificada, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angitis de ramificación congelada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrias angioides, edema macular que

10 ocurre como un resultado de etiologías, como la enfermedad (por ejemplo, edema macular diabético), lesiones oculares o cirugía ocular, isquemia retinal o degeneración producida por ejemplo por una lesión, trauma o tumores, uveítis, iritis, vasculitis retiniana, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmia

15 metastásica, coroiditis, epitelitis de pigmento retinal, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, epiescleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento de retina exudativo, úlcera corneal, úlcera conjuntival, queratitis numular crónica, queratitis Tigeson,

20 úlceras progresiva de Mooren, una enfermedad ocular inflamatoria causada por una infección bacteriana o viral o por una operación oftálmica, una enfermedad ocular inflamatoria causada por una lesión física al ojo, y un síntoma causado por una enfermedad ocular inflamatoria

25 incluyendo picor, erupción, edema y úlceras, eritema

multiforme exudativo, eritema nudoso, eritema anular, esclerodema, dermatitis, edema angioneurótico, edema laríngeo, edema glótico, laringitis subglótica, bronquitis, rinitis, faringitis, sinusitis, laringitis u otitis media.

- 5 En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o condición oftálmica incluye pero no se limita a la degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, edema retinal, oclusión venosa retinal, glaucoma neovascular, retinopatía de la prematuridad, degeneración
- 10 retinal pigmentaria, uveítis, neovascularización corneal o vitreorretinopatía proliferante.

En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o condición oftálmica es la degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética o edema de retina.

- 15 Así, la invención proporciona un método para el tratamiento de la enfermedad, trastorno o condición oftálmica en un animal, que incluye la administración a un animal en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de la
- 20 invención. En algunas modalidades, el animal es un mamífero, por ejemplo un mamífero domesticado En algunas modalidades, el animal es un ser humano.

- En algunas modalidades, el efecto terapéutico es la inhibición de la neovascularización retinal. La frase
- 25 "inhibición de la neovascularización retinal" debe entenderse

como la capacidad de un compuesto según la presente invención para retardar el crecimiento de los vasos sanguíneos del ojo, por ejemplo nuevos vasos sanguíneos procedentes de las venas de la retina, por ejemplo, para retardar el crecimiento de
5 nuevos vasos sanguíneos procedentes de las venas de la retina y que se extienden a lo largo de la superficie interior (vítreo) de la retina.

En un ejemplo de modalidad, neovascularización retinal se retrasa al menos un 25% en comparación con
10 neovascularización retinal de los vasos sanguíneos no contactados, alternativamente al menos 50%, alternativamente al menos 75%, alternativamente al menos 90%, alternativamente al menos 95%, y, alternativamente, al menos 99%. Por otra parte, la neovascularización retinal es inhibida por 100% (es
15 decir, los vasos sanguíneos no aumentan de tamaño o número). En algunas modalidades, la frase "inhibición de neovascularización retiniana" incluye regresión en el número o tamaño de los vasos sanguíneos, en comparación con los vasos sanguíneos no contactados. Así, un compuesto según la
20 invención que inhibe la neovascularización retinal puede inducir el retardo del crecimiento de los vasos sanguíneos, detención del crecimiento de los vasos sanguíneos, o inducir la regresión del crecimiento de los vasos sanguíneos.

Así, la invención proporciona un método para
25 inhibir la neovascularización de la retina en un animal, que

comprende la administración a un animal en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una composición de la invención. En algunas modalidades, el animal es un mamífero, por ejemplo, un mamífero domesticado. En algunas modalidades, el animal es un ser humano.

En algunas modalidades, el efecto terapéutico es la inhibición de la proliferación celular. La frase "inhibición de la proliferación celular" se utiliza para denotar una capacidad de un compuesto según la presente invención para retardar el crecimiento de células en contacto con el inhibidor en comparación con las células no contactadas. Una evaluación de la proliferación celular se puede hacer contando las células contactadas y no contactadas utilizando un contador de células Coulter (Coulter, Miami, Fl.) o un hemocitómetro. Cuando las células están en un sólido crecimiento (por ejemplo, un tumor sólido o de órganos), como una evaluación de la proliferación celular se puede hacer al medir el crecimiento con pinzas o comparar el tamaño del crecimiento de las células en contacto con las células no contactadas.

En un ejemplo de modalidad, el crecimiento de las células en contacto con el inhibidor se retrasa al menos un 25% en comparación con el crecimiento de las células no contactadas, alternativamente al menos el 50%,

alternativamente al menos el 75%, alternativamente al menos el 90%, alternativamente al menos el 95%, y alternativamente, al menos el 99%. Por otra parte, la proliferación celular se inhibe un 100% (es decir, las células contactadas no aumentan en número). En algunas modalidades, la frase "inhibición de la proliferación celular" incluye una reducción en el número o tamaño de células contactadas, en comparación con las células no contactadas. Así, un compuesto según la invención que inhibe la proliferación celular en una célula contactada puede inducir a la célula en contacto para experimentar el retraso del crecimiento, para someterse a detención del crecimiento, para someterse a la muerte celular programada (es decir, apoptosis), o experimentar muerte celular necrótica.

En algunas modalidades, la célula en contacto es una célula neoplásica. El término "célula neoplásica" se utiliza para denotar una célula que muestra el crecimiento celular aberrante. En algunas modalidades, el crecimiento celular aberrante de una célula neoplásica aumenta el crecimiento celular. Una célula neoplásica puede ser una célula hiperplásica, una célula que muestra una falta de inhibición por contacto de crecimiento *in vitro*, una célula de tumor benigno que es incapaz de metástasis *in vivo*, o una célula cancerosa que es capaz de metástasis *in vivo* y que puede repetirse después de la eliminación intentada. El

término "tumorigénesis" se utiliza para denotar la inducción de la proliferación celular que conduce al desarrollo de un crecimiento neoplásico.

En algunas modalidades, la célula contactada está
5 en un animal. De este modo, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad o condición de proliferación celular en un animal, que comprende la administración a un animal en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o
10 composición de la invención. En algunas modalidades, el animal es un mamífero, por ejemplo un mamífero domesticado. En algunas modalidades, el animal es un ser humano.

El término "enfermedad o condición de células proliferantes" tiene la intención de referirse a cualquier
15 condición que se caracteriza por un crecimiento celular aberrante, tal como la proliferación celular aumentada anormalmente. Ejemplos de dichas enfermedades o condiciones proliferantes celulares tratables a la inhibición y tratamiento incluyen, pero no limitado a, cáncer. Algunos
20 ejemplos de tipos particulares de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de vejiga, leucemia de cáncer de próstata y cáncer renal. En algunas modalidades, la invención proporciona un método para inhibir la proliferación de
25 células neoplásicas en un animal que comprende administrar a

un animal que tenga al menos una célula neoplásica presente en su cuerpo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una composición del mismo.

El término "paciente" como se emplea en este documento para efectos de la presente invención incluye a los humanos y otros animales, por ejemplo mamíferos, y otros organismos. Así, los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención son aplicables tanto a la terapia humana como aplicaciones veterinarias. En algunas modalidades el paciente es un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

Los términos "tratar", "tratamiento", o similares, como se usa aquí cubren el tratamiento de un estado de enfermedad en un organismo, e incluye al menos uno de: (i) la prevención del estado de enfermedad de que se produzca, en particular, cuando tal animal está predispuesto al estado de enfermedad de estado pero que aún no se ha diagnosticado con ella; (ii) la inhibición del estado de enfermedad, es decir, detención parcial o total de su desarrollo; (iii) el alivio del estado de enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas del estado de enfermedad, o aliviar un síntoma de la enfermedad, y (iv) la inversión o la regresión del estado de enfermedad, tal como la eliminación o curado de la enfermedad. En algunas modalidades de la presente invención el organismo es un animal, por ejemplo, un mamífero, por ejemplo un primate, por ejemplo, un humano. Como es sabido en

la técnica, los ajustes para el suministro sistémico versus localizado, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, interacción de fármaco, severidad de la enfermedad, etc., puede ser necesario, y será
5 averiguable con experimentación de rutina por aquellos con conocimientos comunes en la técnica. En algunas modalidades, los términos "tratar", "tratamiento", o similares, como se usan aquí cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un organismo e incluye al menos uno de (ii), (iii) y (iv)
10 anteriores.

Administración para enfermedades, trastornos o afecciones no oftálmicas pueden ser por cualquier vía, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o
15 intrarrectal. En algunas modalidades, los compuestos de la invención se administran por vía intravenosa en una instalación hospitalaria. En algunas modalidades, la administración puede ser por vía oral.

Ejemplos de vías de administración de enfermedades,
20 trastornos y condiciones oftálmicas incluyen, pero no limitadas a, sistémica, periocular, retrobulbar, intracanalicular, inyección intravital, tópica (por ejemplo, gotas para los ojos), inyección subconjuntival, subtenon, transcleral, intracameral, subretinal, electroporación, e
25 implante de liberación sostenida. Otras vías de

administración de otros sitios de inyección u otras formas de administración para situaciones oftálmicas se darán a conocer o contemplarán por un experto en la materia y están destinadas a estar dentro del alcance de la presente
5 invención.

En algunas modalidades de la presente invención, vías de administración para enfermedades, enfermedades y condiciones oftálmicas incluyen la inyección tópica, subconjuntival, intravitreal, u otras vías oculares,
10 sistémicamente, u otros métodos conocidos por un experto en la materia a un paciente después de la cirugía ocular.

En algunas otras modalidades de la presente invención, vías de administración de las enfermedades, enfermedades y condiciones oftálmicas incluyen topical,
15 intravitreal, transcleral, periocular, conjuntival, subtenon, intracameral, subretinal, subconjuntival, retrobulbar o intracanalicular.

En algunas modalidades de la presente invención, vías de administración para enfermedades, enfermedades y
20 condiciones oftálmicas incluyen la administración tópica (por ejemplo, gotas para los ojos), administración sistémica (por ejemplo, la inyección por vía oral o intravenosa), inyección subconjuntival, inyección periocular, inyección intravitreal, e implante quirúrgico.

25 En algunas modalidades de la presente invención,

vías de administración para enfermedades, trastornos y condiciones oftálmicas incluyen la inyección intravítreal, inyección periocular, e implante de liberación sostenida.

En algunas modalidades de la presente invención,
5 una inyección intraocular puede estar en el humor vítreo (intravítreal), debajo de la conjuntiva (subconjuntival), detrás del ojo (retrobulbar), en la esclerótica, en la cápsula de Tenon (sub-Tenon), o puede estar en forma de depósito.

10 Los compuestos de la presente invención forman sales que también se encuentran en el alcance de la presente invención. Referencia a un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), en lo sucesivo se entiende que incluye una referencia a sus sales, a menos que
15 se indique lo contrario.

El término "sal(es)", como se emplea en este documento, denota sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, cuando un compuesto de la presente invención comprende un radical de
20 base, tales como, pero sin limitación a una piridina o imidazol y un radical ácido tal como pero no limitado a un ácido carboxílico, zwitteriones ("sales internas") se pueden formar y se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa aquí. Sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no
25 tóxicas (exhibiendo mínimo o no efectos toxicológicos no

deseados), fisiológicamente aceptables) se prefieren, aunque otras sales también son útiles, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que se pueden emplear durante la preparación. Las sales de los compuestos de la invención se
5 pueden formar, por ejemplo, por reacción de un compuesto de la presente invención con una cantidad de ácido o base, como una cantidad equivalente, en un medio tal como una en la que precipitan las sales o en un medio acuoso seguido de liofilización.

10 Los compuestos de la presente invención que contienen un radical de base, tales como, pero no limitados a una amina o un anillo piridina o imidazol, puede formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos (tales como
15 aquellos formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, el ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartato, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonates, ciclopentanopropionates, digluconatos,
20 dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfates, heptanoatos, hexanoates, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, hidroxietanosulfonatos (por ejemplo, 2-hidroxietanosulfonatos), lactatos, maleatos,
25 metanesulfonatos, naftalenosulfonatos (por ejemplo, 2-

naftalenosulfonatos), nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (por ejemplo, 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como aquellos formados con el ácido sulfúrico), sulfonatos, tartratos, tiocianatos, tales toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

Los compuestos de la presente invención que contienen un radical ácido, tales como pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formar sales con una variedad de bases orgánicas e inorgánicas.

Ejemplos de sales básicas incluyen las sales de amonio, sales de metales alcalinos como el sodio, litio y sales de potasio, sales alcalinotérreas metálicas tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, diciclohexilaminas, hidrabaminas (formadas por N,N-bis(deshidroabietilo) etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glicamidas, aminas t-butilo, y sales con aminoácidos como la arginina, lisina y similares. Grupos que contienen nitrógeno básico puede ser cuaternizado con agentes como los alquil haluros inferiores (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), 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), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Tal como se utiliza aquí, el término "sales
5 farmacéuticamente aceptables" intenta designar a las sales que retienen la actividad deseada biológica de los compuestos identificados arriba y muestran mínimos o no efectos toxicológicos indeseados. Ejemplos de dichas sales incluyen, pero no se limitan a, sales formadas con ácidos inorgánicos
10 (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos como el ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido
15 palmoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido poligalacturónico. Las demás sales incluyen sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los
20 expertos en la técnica, que precisamente incluyen la sal de amonio cuaternario de la fórmula $--NR+Z--$, donde R es hidrógeno, alquilo, o bencilo, y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, $--O--$ alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o
25 carboxilato (como el benzoato, succinato, acetato, glicolato,

maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinnamoato, mandeloato, benziloato, y difenilacetato).

Otro aspecto de la invención proporciona composiciones comprenden un compuesto según la presente
5 invención. Por ejemplo, en algunas modalidades de la invención, una composición comprende un compuesto, N-óxido, hidrato, solvato, sal farmacéuticamente aceptable, complejo o profármaco de un compuesto de acuerdo a la presente invención presente en al menos aproximadamente 30% de exceso
10 enantiomérico o diastereomérico En algunas modalidades de la invención, el compuesto, N-óxido, hidratos, solvato, sal farmacéuticamente aceptable, complejos o profármaco está presente en al menos aproximadamente 50%, en por lo menos aproximadamente 80%, o incluso por lo menos aproximadamente
15 90% de exceso enantiomérico o diastereomérico. En algunas modalidades de la invención, el compuesto, N-óxido, hidrato, solvato, sal farmacéuticamente aceptable, complejo o profármaco está presente en al menos aproximadamente 95%, alternativamente al menos aproximadamente 98% y,
20 alternativamente al menos aproximadamente 99% de exceso de enantiomérico o diastereomérico En otras modalidades de la invención, un compuesto, el N-óxido, hidrato, solvato, sal farmacéuticamente aceptable, complejo o profármaco está presente como una mezcla racémica sustancialmente.
25 Algunos compuestos de la invención pueden tener

centros quirales y/o centros geométricos isoméricos (E- y Z-isómeros), y es de entenderse que la invención abarca todos los isómeros ópticos, enantioméricos, diastereoisoméricos y geométricos. La invención también comprende todas las formas

5 tautoméricas de los compuestos descritos en este documento. Cuando los compuestos de la invención incluyen centros quirales, la invención abarca los isómeros puros enantioméricamente y/o diasteroméricamente de estos compuestos, las mezclas enantioméricamente y/o

10 diastereoméricamente enriquecidos de dichos compuestos, y las mezclas racémicas y escalémicas de dichos compuestos. Por ejemplo, una composición puede incluir una mezcla de enantiómeros o diastereómeros de un compuesto de fórmula (I) en por lo menos aproximadamente 30% de exceso diastereomérico

15 o enantiomérico. En algunas modalidades de la invención, el compuesto está presente en por lo menos aproximadamente 50% de exceso enantiomérico o diastereomérico, en por lo menos aproximadamente 80% de exceso enantiomérico o diastereomérico, o incluso en por lo menos aproximadamente

20 90% de exceso enantiomérico o diastereomérico. En algunas modalidades de la invención, el compuesto está presente en al menos aproximadamente 95%, alternativamente en al menos aproximadamente 98% de exceso enantiomérico o diastereomérico, y alternativamente en por lo menos

25 aproximadamente 99% de exceso enantiomérico o

diastereomérico.

Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R. Las formas racémicas se pueden resolver por métodos físicos, como, por ejemplo, 5 cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o la separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se puede obtener ya sea a partir de precursores quirales/intermedias o de la racematos por cualquier método apropiado, incluyendo 10 sin limitación, los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, la formación de la sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

La presente invención también incluye profármacos de compuestos de la invención. El término "profármaco" está 15 destinado a representar un compuesto unido covalentemente a un portador, profármaco el cual es capaz de liberar el ingrediente activo cuando el profármaco es administrado a un mamífero en cuestión. La liberación del ingrediente activo se produce *in vivo*. Profármacos pueden ser preparados por 20 técnicas conocidas para un experto en la técnica. Estas técnicas en general modifican grupos funcionales apropiados en un compuesto dado. Estos grupos funcionales modificados sin embargo regeneran grupos funcionales originales mediante la manipulación de rutina o *in vivo*. Profármacos de los 25 compuestos de la invención incluyen compuestos en donde un

hidroxi, amino, carboxílico o un grupo similar se ha modificado. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a los ésteres (por ejemplo, acetato, formiato, y derivados de benzoato), carbamatos (por ejemplo, N,N-
5 dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxi o amino en compuestos de la presente invención), amidas (por ejemplo, trifluoroacetilamino, acetilamino, y similares), y lo similar.

Los compuestos de la invención pueden ser
10 administrados, por ejemplo, como están o como un profármaco, por ejemplo en forma de un éster hidrolizable *in vivo* o amida hidrolizable *in vivo*. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contienen carboxi o grupo hidroxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable
15 que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol de origen. Esteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen ésteres de C₁-C₆alcoximetilo (por ejemplo, metoximetilo), ésteres C₁-C₆alcanoiloximetilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo), ésteres
20 de ftalidilo, ésteres C₃-C₈cicloalcoxycarboniloxi-C₁-C₆alquilo (por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo); ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo (por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres C₁-C₆alcoxycarboniloxietilo (por ejemplo, 1-metoxycarboniloxietilo) y se pueden formar en
25 cualquier grupo carboxi apropiado en los compuestos de esta

invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres de α -aciloxialquilo y compuestos relacionados que como consecuencia de la hidrólisis *in vivo* de la descomposición del éster da el grupo hidroxilo de origen. Ejemplos de los éteres de α -aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos de formación de éster hidrolizable *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y fenilacetilo, alcoxicarbonilo (para dar ésteres de alquil carbonato), dialquilcarbamoilo y N-(N,N- dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), N,N-dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en benzoilo incluyen morfolino y piperazino enlazados desde un átomo de nitrógeno del anillo a través de un grupo metileno a la posición 3- o 4- del anillo benzoilo. Un valor adecuado para una amida *in vivo* hidrolizable de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un N-C₁-C₆alquilo o N,N-di-C₁-C₆alquil amida como el N-metilo, N-etilo, N-propilo, N,N-dimetilo, N-etilo-N-metilo, o N,N-dietil amida.

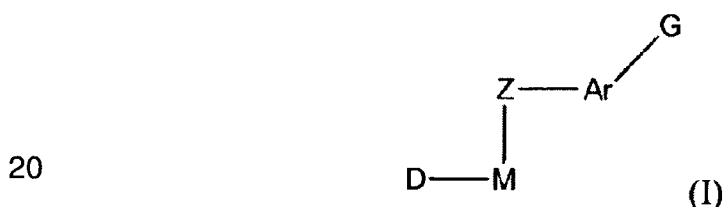
Tras la administración a un sujeto, el profármaco sufre una conversión química por los procesos metabólicos o

químicos para dar un compuesto de la presente invención, por ejemplo, una sal y/o solvato del mismo. Solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, hidratos.

- 5 A lo largo de la especificación, modalidades de uno o más sustituyentes químicos se identifican. También incluidas son combinaciones de diversas modalidades. Por ejemplo, la invención describe algunas modalidades de D en los compuestos y describe algunas modalidades del grupo G.
- 10 Así, como ejemplo, también se contemplan dentro del alcance de la invención compuestos en los que ejemplos de D son como se describe y en donde ejemplos del grupo G son como se describe.

15 Compuestos

De acuerdo a una modalidad, la invención proporciona compuestos de fórmula (I):



incluyendo N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y sus complejos, y mezclas racémica y escalémica, diastereómeros y enantiómeros del mismo, en el cual,

- 25 D se selecciona del grupo que consiste de un

60

sistema de anillo aromático, heteroaromático, cicloalquilo o heterocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 seleccionados de forma independiente R^{38} ;

M es un radical opcionalmente sustituido fusionado
5 heterocíclico;

Z es -O-;

Ar es un sistema de anillo aromático de 5 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R^2 , y

10 G es un grupo B-L-T, en donde

B es $-N(R^{13})-$ o $-C(=S)-$;

L se selecciona del grupo que consiste en $-C(=O)N(R^{13})-$, $-C(=O)C_0-C_1alquil-C(=O)N(R^{13})-$, y $-C(=O)-$, en donde un grupo alquilo del grupo L antes mencionado está
15 opcionalmente sustituido, y

T se selecciona del grupo formado por $-C_0-C_5alquilo$, $-C_0-C_5alquil-Q$, $-O-C_0-C_5alquil-Q$, $-O-C_0-C_5alquilo$, $-C(=S)-N(R^{13})-C_0-C_5alquil-Q$, $-C_0-C_5alquil-S(O)_2-Q$, y $-C(=S)-N(R^{13})-C_0-C_5alquilo$, en donde cada $C_0-C_5alquilo$ está opcionalmente
20 sustituido;

en donde

cada R^{38} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, $-C_0-C_6alquil-(heterociclo\ opcionalmente\ sustituido)$, $-C_2-$
25 $C_6alquenal=N-heterociclo-C_1-C_6alquilo$ opcionalmente

61

- sustituido, $-\text{CH}=\text{N}$ -heterociclo opcionalmente sustituido, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{36}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{36}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_i[\text{O}(\text{CH}_2)_i]_x(\text{CH}_2)_j\text{R}^{99}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_j\text{O}(\text{CH}_2)_j\text{OR}^3$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_j(\text{CH})(\text{NH}_2)(\text{COOH})$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_j\text{R}^{99}$ y $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_j\text{COOH}$;
- donde
- cada j es un número entero de forma independiente variando de 0 a 4, alternativamente 1-2,
- n es un entero que varía de 0 a 6,
- x es un entero que va de 0-6, alternativamente 2-3,
- cada i es independiente 2 o 3, y
- los radicales $-(\text{CH}_2)_n-$ de los grupos anteriores R^{38} están opcionalmente sustituidos con $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;
- R^{36} es H o $-(\text{CH}_2)_{n3}\text{OR}^{37}$;
- en donde
- $n3$ es un número entero que varía de 0 a 6;
- con la salvedad de que cuando R^{36} y R^{39} están ambos unidos al mismo nitrógeno, entonces R^{36} y R^{39} no son ambos unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;
- cada R^{37} se selecciona independientemente entre H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_a\text{O-C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NH})(\text{CH}_2)_n\text{O-C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NH})(\text{CH}_2)_nC_1\text{-C}_6$ alquilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_a\text{O-C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NH})(\text{CH}_2)_n\text{O-C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo y $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NH})(\text{CH}_2)_nC_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, donde cada n es un entero de forma

62

independiente variando de 0 a 6 y a es un número entero que varía de 2 a 6, en donde los radicales alquilo y cicloalquilo de los anteriores grupos R^{37} son opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente;

- 5 R^{39} se selecciona del grupo formado por H, C_1-C_6 alquilo, $-SO_2-C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)-C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)O-C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)-C_1-C_6$ alquil- NR^3R^3 , $-C_1-C_6$ alquil-O- C_1-C_6 alquilo, $-C(O)(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{1-4}OC_1-C_6$ alquilo, $-C(O)-C_1-C_6$ alquil-OH, $-C(O)-CF_3$ y $-C(O)CH[CH(C_1-C_6 \text{ alquil})_2]NR^3R^3$ y un grupo de protección
- 10 utilizado para proteger grupos amino secundario con la salvedad de que cuando R^{36} y R^{39} están ambas unidos al mismo nitrógeno, entonces R^{36} y R^{39} no están ambos unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

- R^{99} en cada ocurrencia es independientemente -H, -
- 15 NH^2 o- OR^3 ;

R^2 en cada aparición se selecciona independientemente entre -H y halógeno;

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de -H y R^4 ;

- 20 R^4 es (C_1-C_6) alquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente entre el grupo formado por -H, $-C(O)NR^3R^3$ y C_1-C_6 alquilo;

Q es un sistema de anillo de tres a diez miembros, opcionalmente sustituido con entre cero y cuatro de R^{20} ; y

- 25 cada R^{20} se selecciona independientemente entre el

63

grupo formado por -H, halógeno, trihalometilo, $-OR^3$, $-S(O)_{0-2}R^3$, $-S(O)_2NR^3R^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-(CH_2)_{0-5}(\text{heteroaril})$, C_1-C_6 alquilo, $-(CH_2)_nP(=O)(C_1-C_6\text{alquil})_2$, en donde n es un número entero que varía de 0 a 6, y el heteroarilo y C_1-C_6 alquilo son opcionalmente sustituidos.

En algunas modalidades de los compuestos de acuerdo a la presente invención D es un sistema de anillos aromático o heteroaromático, cada uno de los cuales se sustituye con 1 o 2 grupos R^{38} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de acuerdo con la presente invención, D es un sistema de anillos heteroaromático de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye con 1 o 2 grupos R^{38} seleccionados de forma independiente.

En algunas modalidades de acuerdo con la presente invención, D es un sistema de anillo aromático de 6 miembros o heteroaromático de 6 miembros, cada uno de los que se sustituye con 1 o 2 grupos R^{38} seleccionados de forma independiente.

En algunas modalidades de acuerdo con la presente invención, D es un sistema de anillo aromático de 6 miembros, sustituido con 1 o 2 grupos R^{38} seleccionados de forma independiente.

En algunas modalidades de acuerdo con la presente invención, D es un sistema de anillo heteroaromático de 6 miembros, sustituido por 1 ó 2 grupos R^{38} seleccionados de

forma independiente.

En algunas modalidades de acuerdo con la presente invención, D es un sistema de anillo heteroaromático de 5 miembros, sustituido por 1 ó 2 grupos R^{38} seleccionados de forma independiente.

En algunas modalidades de la presente invención, D se selecciona del grupo formado por

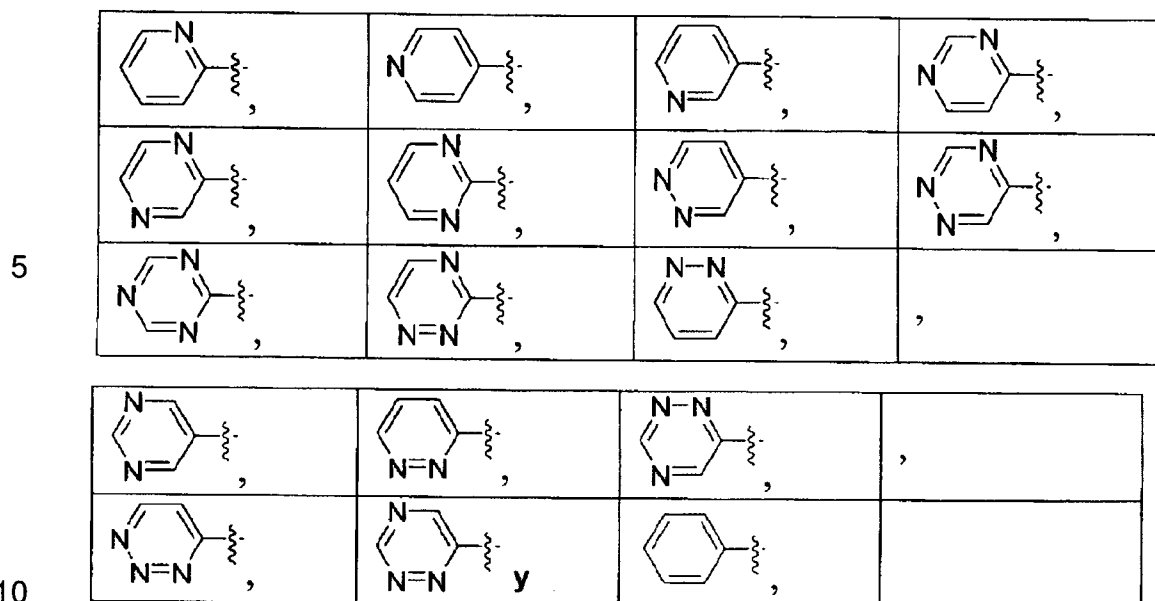
10

15

en donde los miembros de dicho grupo son sustituidos con 1 o 2 grupos R^{38} seleccionados de forma independiente.

En algunas modalidades de la presente invención, D se selecciona del grupo formado por

65



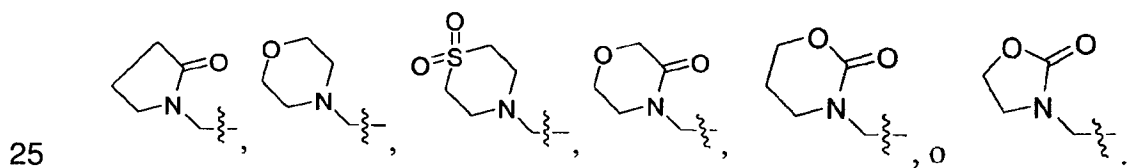
en donde los miembros de dicho grupo son sustituidos con 1 o 2 grupos R^{38} seleccionados de forma independiente.

15 En algunas modalidades de acuerdo con la presente invención, D es sustituido por un grupo R^{38} .

En algunas modalidades de la presente invención, D es fenilo, piridilo, o imidazolilo o tetrahidropiridilo, cada uno de los cuales se sustituye con 1 o 2 grupos R^{38} seleccionados de forma independiente.

20

En algunas modalidades de acuerdo con la presente invención, R^{38} es



En algunas modalidades de acuerdo con la presente invención, D es fenilo, sustituido por un grupo R^{38} .

En algunas modalidades de acuerdo con la presente invención, D es piridilo, sustituido por 1 ó 2 grupos R^{38}
5 seleccionados de forma independiente.

En algunas modalidades de acuerdo con la presente invención, D es piridilo, sustituido con un R^{38} .

En algunas modalidades de acuerdo con la presente invención, D es imidazolilo, sustituido con uno o dos R^{38} .

10 En algunas modalidades de acuerdo con la presente invención, D es imidazolilo, sustituido por dos R^{38} .

En algunas modalidades de la presente invención, D es tetrahidropiridilo sustituido con 1 grupo R^{38} .

En algunas modalidades de la presente invención,
15 cada R^{38} se selecciona independientemente del grupo que consiste de C_1-C_6 alquilo, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ y $-C_0-C_6$ alquilo-(heterociclo opcionalmente sustituido).

20 En algunas modalidades de la presente invención cada R^{38} se selecciona independientemente del grupo que consiste de C_1-C_6 alquilo, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$, y $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$.

En algunas modalidades de la presente invención, each R^{38} es independientemente $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$ o $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$.

En algunas modalidades de la presente invención, R^{38} es $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en donde j es 1 y n es 2.

En algunas modalidades de la presente invención R^{38} es $-(CH_2)NR^{39}(CH_2)_2OCH_3$.

En algunas modalidades de la presente invención, R^{38} es $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$.

En algunas modalidades de la presente invención, R^{38} es $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$, en donde j es 1, i es 2, y x es 2 o 3.

En algunas modalidades de la presente invención, D es piridilo sustituido con un $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, alternativamente un $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, en donde j es 1 y n es 2.

En algunas modalidades de la presente invención, D es piridilo sustituido con un $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$, alternativamente un $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jOMe$, en donde j es 1, i es 2, y x es 2 o 3.

En algunas modalidades de la presente invención, D es piridilo sustituido con un $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$.

En algunas modalidades de la presente invención, D es piridilo sustituido con un $-C_0-C_6$ alquilo-(heterociclo

opcionalmente sustituido), por ejemplo $-C_0-C_6$ alquilo-
(heterociclo sustituido con un oxo).

En algunas modalidades de la presente invención, D
es piridilo sustituido con un $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$.

5 En algunas modalidades de la presente invención, D
es piridilo sustituido con un $-(CH_2)_jNR^{39}C(O)(CH_2)_jO(CH_2)_jOR^3$.

En algunas modalidades de la presente invención D
es tetrahidropiridilo sustituido con un $-CH=N$ -heterociclo
opcionalmente sustituido.

10 En algunas modalidades de la presente invención D
es tetrahidropiridilo sustituido con un $-C(O)(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$.

En algunas modalidades de la presente invención D
es imidazolilo sustituido con un C_1-C_6 alquilo y un $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$.

15

En algunas modalidades de la presente invención, D
es fenilo sustituido con un $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$.

En algunas modalidades de la presente invención, R^{39}
se selecciona del grupo que consta de H, $-C(O)-C_1-C_6$ alquilo
(por ejemplo, $-C(O)-Me$), $-C(O)-O-C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)-C_1-$
20 C_6 alquilo- NH_2 , $-SO_2-Me$, $-C(O)(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{1-4}OC_1-C_6$ alquilo y $-C(O)CH[CH(C_1-C_6$ alquilo) $_2]NR^3R^3$.

En otra modalidad de la presente invención, R^{39} es
seleccionado del grupo que consta de H, $-C(O)-Me$, $-C(O)(CH_2)O(CH_2)_2OC_1$ alquilo y $-C(O)CH(CHMe_2)NH_2$.

25

69

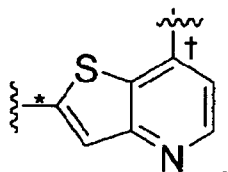
En algunas modalidades de la presente invención, R^{39} es H o $-C(O)-Me$.

En algunas modalidades de la presente invención, R^{39} es H.

5 En algunas modalidades de la presente invención R^{36} es $-OMe$.

En algunas modalidades de la presente invención, R^{99} es $-OMe$.

10 En algunas modalidades de la presente invención, M es



donde

15 * representa el punto de unión a D, y

† representa el punto de unión a la Z.

En algunas modalidades de la presente invención, Ar se selecciona del grupo formado por fenilo, pirazina, piridazina, pirimidina y piridina, en donde cada uno de dichos fenilo, pirazina, piridazina, pirimidina y piridina
20 está opcionalmente sustituido por 0 a 4 grupos R^2 .

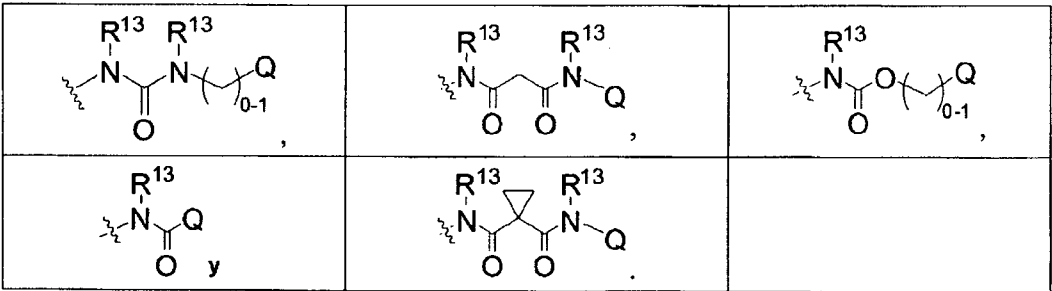
En algunas modalidades de la presente invención, Ar es fenilo, opcionalmente sustituido por 0 a 4 grupos R^2 , alternativamente con 1 o 2 grupos R^2 , alternativamente con 0,
25 1 o 2 halo.

70

En algunas modalidades de la presente invención, Ar es fenilo sustituido con un halo, por ejemplo, una F.

En algunas modalidades de la presente invención, G se selecciona del grupo formado por

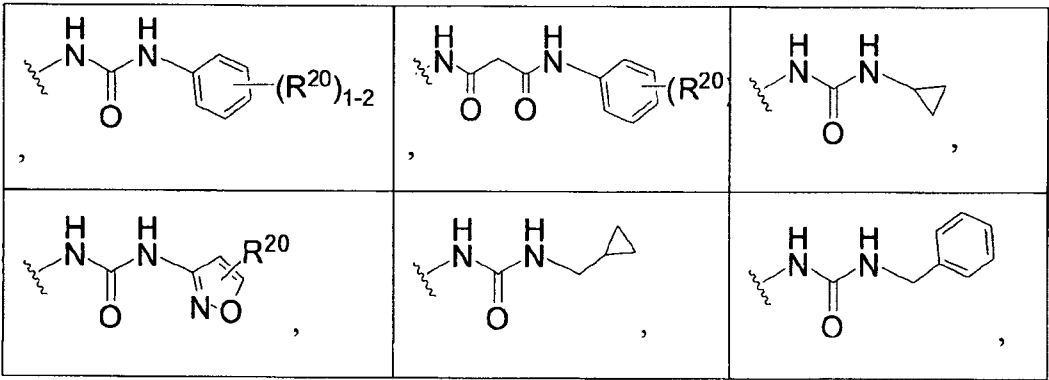
5



10

En algunas modalidades de la presente invención, G se selecciona del grupo formado por

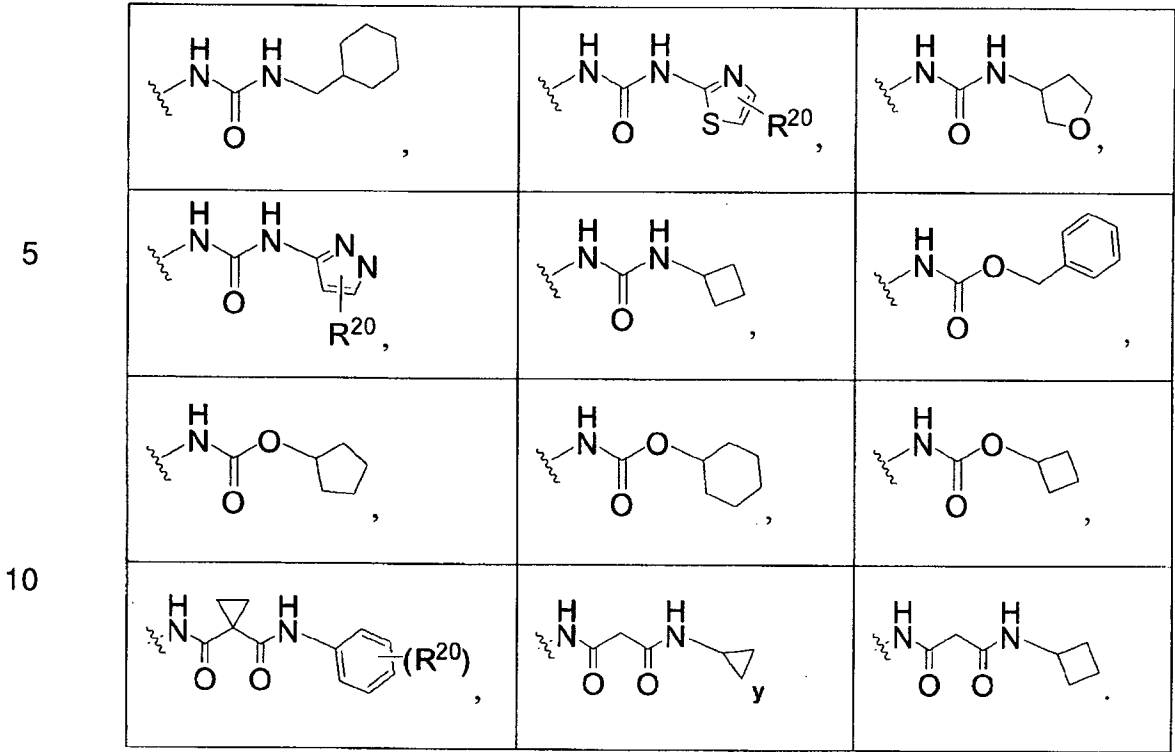
15



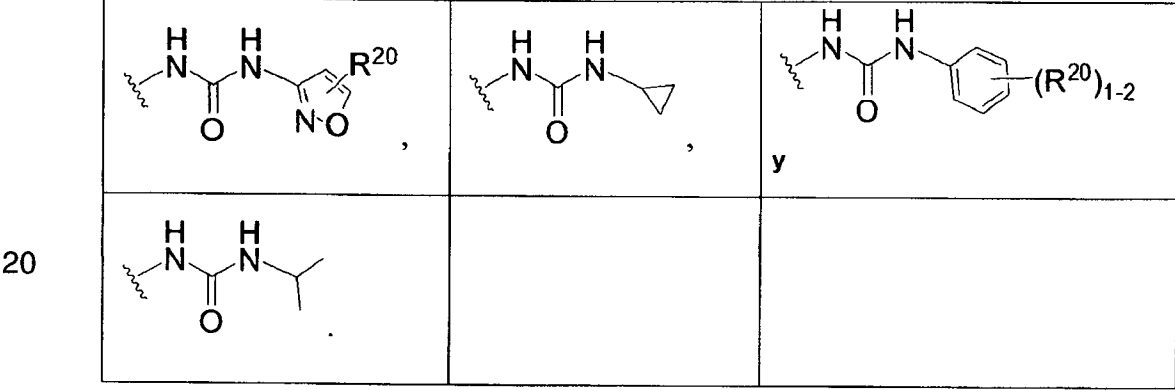
20

25

71



En algunas modalidades de la presente invención, G
15 se selecciona del grupo formado por



En algunas modalidades de la presente invención, Q
se selecciona del grupo formado por fenilo, ciclopropilo,
25 isoxazolilo, ciclohexilo, tiazolilo, tetrahidrofurano,

pirazolilo, ciclobutilo y ciclopentilo, opcionalmente sustituido con entre cero y dos R^{20} .

En algunas modalidades de la presente invención, Q es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos R^{20} .

5 En algunas modalidades de la presente invención, Q es ciclopropilo.

En algunas modalidades de la presente invención Q es tetrahidrofurano.

10 En algunas modalidades de la presente invención, Q es pirazolilo opcionalmente sustituido con un R^{20} .

En algunas modalidades de la presente invención, cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo formado por $-P(=O)(Me)_2$, metilo, halo (por ejemplo, F), trihalometilo, metoxi, $-C(O)NH_2$, heteroarilo, $COOH$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $COOMe-$, $-C(O)N(H)(Me)$, $-C(O)N(Me)_2$ y $-SO_2Me$.

15 En algunas modalidades de la presente invención, Q se sustituye con un R^{20} seleccionado de $-P(=O)(Me)_2$, metilo y metoxi.

20 En algunas modalidades de la presente invención, Q es fenilo sustituido con un $-P(=O)(Me)_2$.

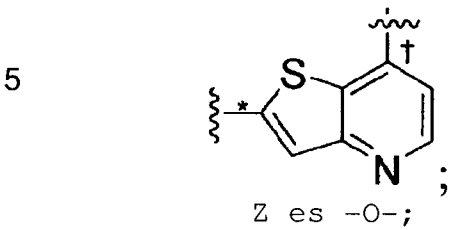
En algunas modalidades de la presente invención, Q es pirazolilo, isoxazolilo o tiazolilo sustituido con un metilo.

25 En algunas modalidades de la presente invención, D es fenilo, piridilo, imidazolilo o

73

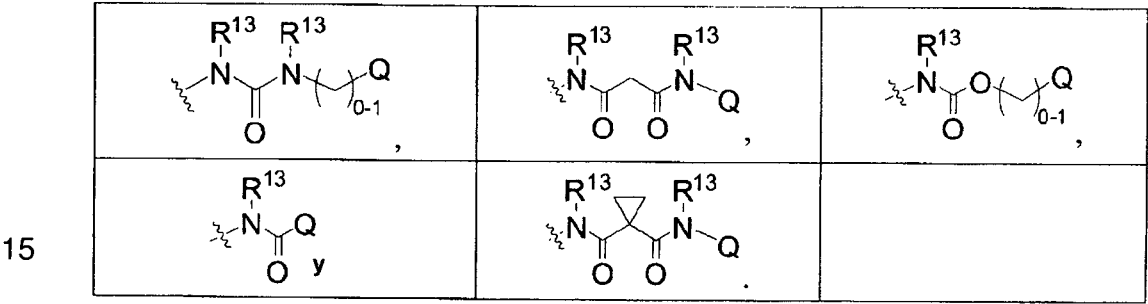
tetrahidropiridilo, cada uno de los cuales se sustituye con 1 o 2 grupos R^{38} seleccionados de forma independiente;

M es



Ar es fenilo opcionalmente sustituido por 0 a 4 grupos R^2 , por ejemplo con entre cero y cuatro halo; y

10 G se selecciona del grupo formado por



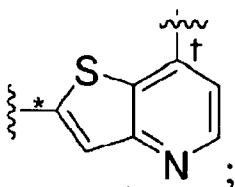
en donde Q es opcionalmente sustituido con de 0 a 4 R^{20} seleccionado de forma independiente.

En algunas modalidades de la presente invención,

20 D es piridilo sustituido con $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$, $-C_0-C_6$ alquil-(heterociclo opcionalmente sustituido con uno o dos oxo), $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$, $-(CH_2)_jNR^{39}CH(CH_3)(CH_2)_jR^{99}$ o $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$;

25 M es

74

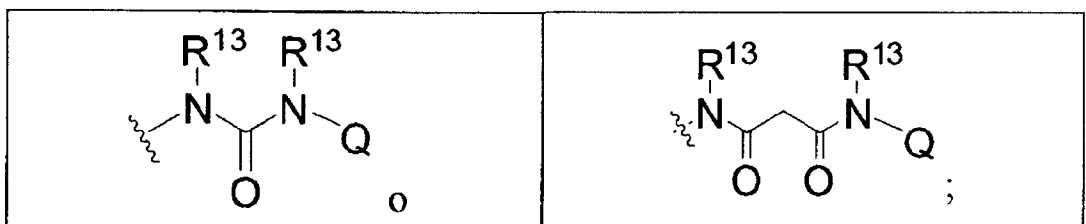


5 Z es -O-;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido por 0 a 4 grupos R^2 , por ejemplo, un F, y

G es

10



15

en donde Q es opcionalmente sustituido con 0 a 4 R^{20} seleccionados de forma independiente.

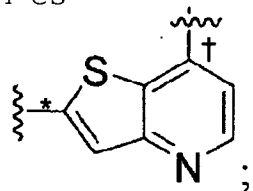
En algunas modalidades de la presente invención,

D es piridilo sustituido con $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$, $-C_0-C_6$ alquilo-(heterociclo sustituido con oxo), $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$ o $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$;

20

R^{99} es OMe ;

M es

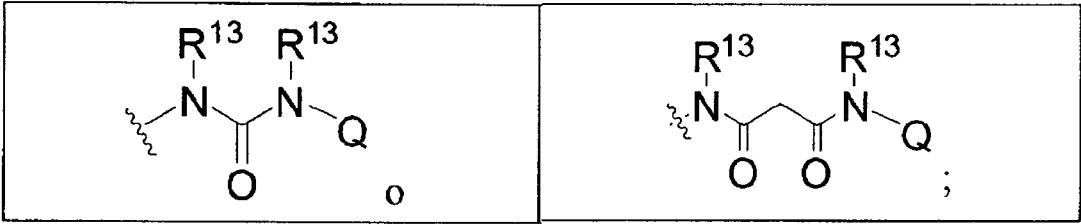


25

Z es -O-;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido por 0 a 4 grupos R^2 , por ejemplo, fenilo sustituido con un F, y G es

5



10

donde

R^{13} es H; y

15

Q es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{20} seleccionado de forma independiente, en donde cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo formado por -P(=O)(Me)₂, metilo, halo (por ejemplo, F), trihalometilo, metoxi, -C(O)NH₂, heteroarilo, -COOH, -SO₂HN₂, -C(O)NH₂, -COOMe, -C(O)N(H)(Me), -C(O)N(Me)₂ y -SO₂Me o Q es pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo, o Q es ciclopropilo, ciclobutilo o tetrahydrofurano, o Q es isoxazolilo sustituido con metilo.

20

En algunas modalidades de la presente invención,

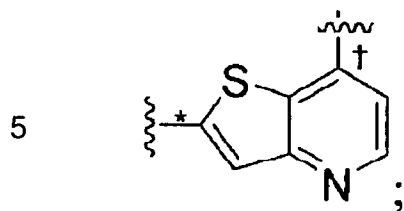
25

D es piridilo sustituido con -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nR³⁶, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_i[O(CH₂)_i]_x(CH₂)_jR⁹⁹, -C₀-C₆alquil-(heterociclo sustituido con un oxo), -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_jCOOH o -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_j(CH)(NH₂)(COOH);

76

R^{99} es OMe;

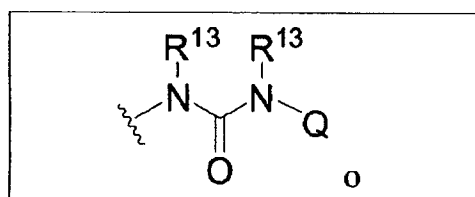
M es



Z es -O-;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R^2 , por ejemplo, fenilo sustituido con una F, y

10 G es



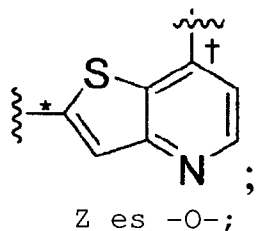
15 donde R^{13} es H; y

Q es ciclopropilo.

En algunas modalidades de la presente invención,

D es piridilo sustituido con -C₀-C₆alquilo- (heterociclo opcionalmente sustituido);

20 M es

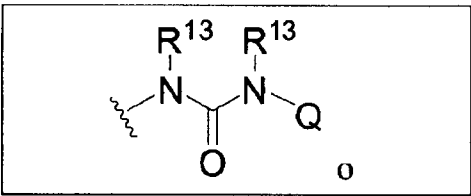


25 Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 0 a 4

grupos R^2 , por ejemplo, fenilo sustituido con un F, y

G es

5



donde

R^{13} es H; y

Q es ciclopropilo.

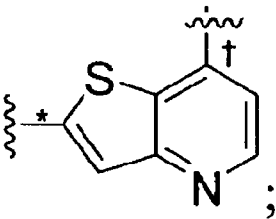
10

En algunas modalidades de la presente invención,

D es piridilo sustituido con $-\text{C}_0-\text{C}_6\text{alquilo}-$ (heterociclo opcionalmente sustituido con uno o dos oxo), por ejemplo $-\text{CH}_2-(\text{heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0, 1 o 2 oxo});$

15

M es



20

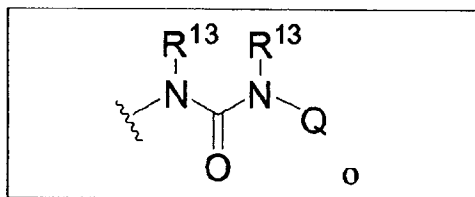
Z es $-\text{O}-$;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R^2 , por ejemplo, fenilo sustituido con un F, y

G es

25

78



5

en donde

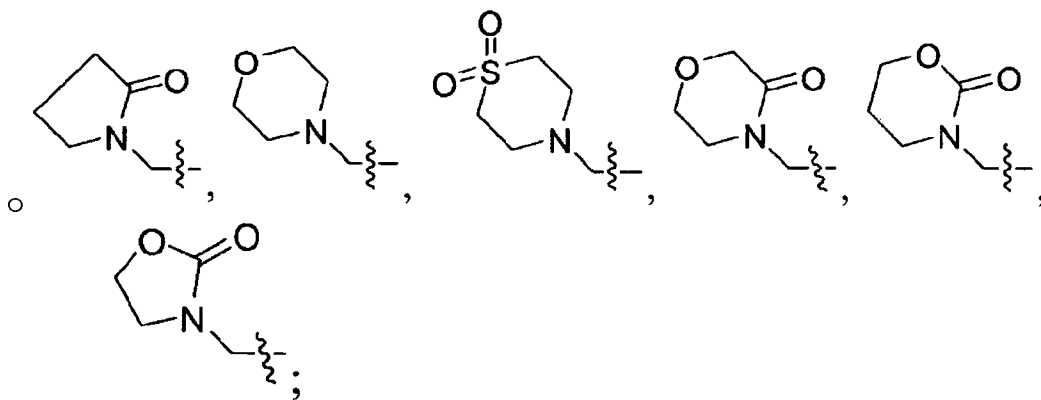
R^{13} es H, y

Q es ciclopropilo.

En algunas modalidades de la presente invención,

D es piridilo sustituido con

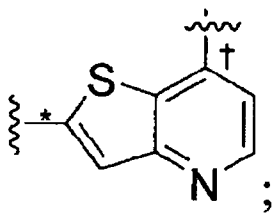
10



15

M es

20



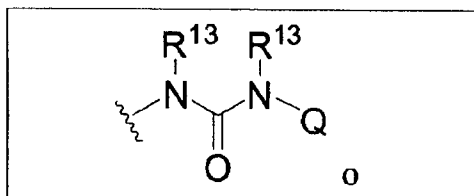
Z es -O-;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R^2 , por ejemplo, fenilo sustituido con un F, y

25

G es

79



5

donde

 R^{13} es H; y

Q es ciclopropilo.

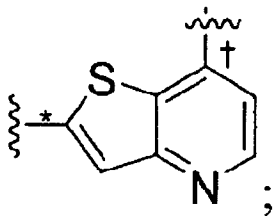
En algunas modalidades de la presente invención,

D es piridilo sustituido con -

10 $(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$; R^{99} es OMe;

M es

15

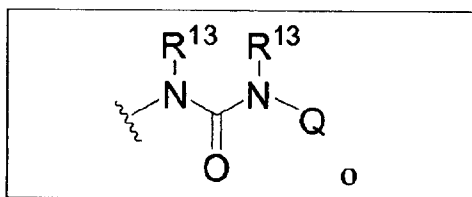


Z es -O-;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R^2 , por ejemplo, fenilo sustituido con un F, y

20

G es



25

en donde

R^{13} es H; y

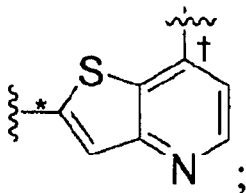
Q es ciclopropilo.

En algunas modalidades de la presente invención,

D es imidazolilo sustituido con un C_1 - C_6 alquilo y un

5 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jR^{36}$;

M es



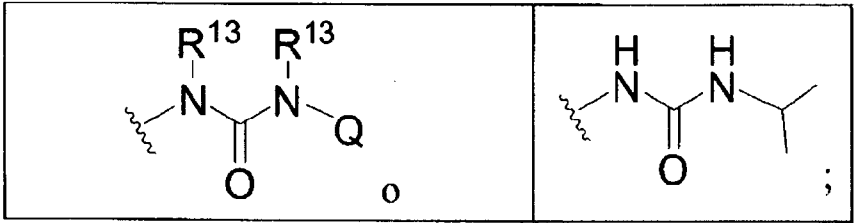
10

Z es -O-;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R^2 , por ejemplo una F, y

G es

15



En donde Q se sustituye opcionalmente con de 0 a 4 R^{20} seleccionados independientemente.

20

En algunas modalidades de la presente invención,

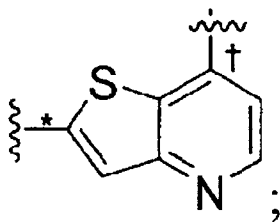
D es imidazolilo sustituido con un C_1 - C_6 alquilo y un

$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$;

M es

25

81

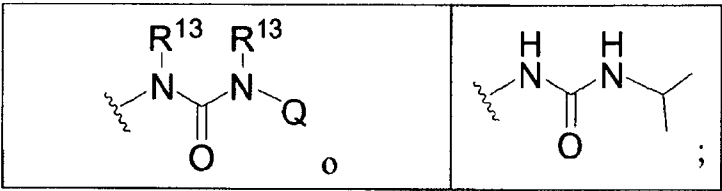


5 Z es -O-;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R^2 , por ejemplo, fenilo sustituido un F, y

G es

10



donde

R^{13} es H, y

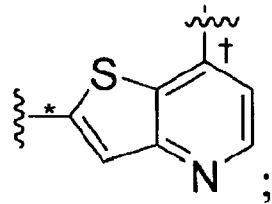
15 Q es fenilo opcionalmente sustituido con 0 a 4 R^{20} seleccionados de forma independiente,

En algunas modalidades de la presente invención,

D es imidazolilo sustituido con un C_1 - C_6 alquilo y un $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$;

M es

20

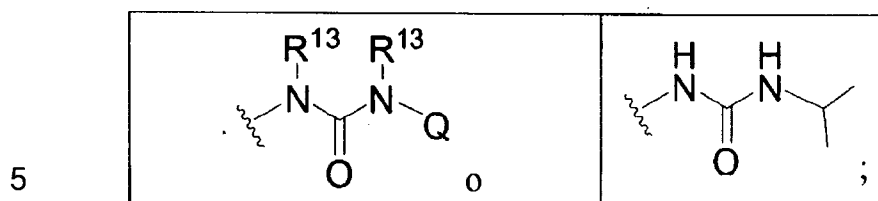


Z es -O-;

25 Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 0 a 4

grupos R^2 , por ejemplo, fenilo sustituido con un F y

G es



en donde

R^{13} es H, y

Q es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo consistente en -P(O)Me₂, metilo, halo (por ejemplo, F), trihalometilo (por ejemplo trifluorometilo), metoxi, -C(O)NH₂ y heteroarilo (por ejemplo, oxazolilo), o Q es ciclopropilo.

Los compuestos de fórmulas anteriores en general se pueden preparar de acuerdo a los siguientes esquemas.

15 Tautómeros y solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de las fórmulas anteriores están también en el alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica. En consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden estar en forma

20 libre, de hidrato o forma de sal, y se pueden obtener por métodos ejemplificado por los siguientes esquemas de abajo.

Los siguientes ejemplos y preparaciones describen la manera y el proceso para hacer y usar la invención y son ilustrativos más que limitativos. Se debe entender que puede

25 haber otras modalidades que entran en el espíritu y alcance

de la invención tal como se define en las reivindicaciones que se adjuntan.

Compuestos de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a los descritos en los siguientes
5 ejemplos. Compuestos se nombran con Chemdraw Ultra versión 10.0 o versión 8.0.3, que están disponibles a través Cambridgesoft.com, 100 Park Drive Cambridge, Cambridge, MA 02140, o se derivan del mismo.

Los datos presentados aquí demuestran los efectos
10 inhibidores de los inhibidores de quinasa de la invención. Estos datos nos llevan a esperar razonablemente que los compuestos de la invención sean útiles no sólo para la inhibición de la actividad de la quinasa, la actividad de proteína tirosina quinasa, o modalidades de los mismos, tales
15 como, señalización del receptor de VEGF, sino también como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades proliferantes, como el cáncer y el crecimiento de tumores y enfermedades, enfermedades y condiciones oftalmológicas.

20 Esquemas de síntesis y procedimientos
experimentales

Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción o los ejemplos
ilustrados a continuación utilizando los métodos conocidos
25 por aquellos con conocimientos comunes en la técnica. Estos

esquemas sirven para ejemplificar algunos procedimientos que se pueden utilizar para elaborar los compuestos de la invención. Un experto en la técnica reconocerá que otros procedimientos de síntesis general se pueden utilizar. Los

5 compuestos de la invención se pueden preparar a partir de componentes de inicio que están disponibles comercialmente. Cualquier tipo de sustituciones se pueden hacer a los componentes de inicio para obtener los compuestos de la invención de acuerdo a los procedimientos que son bien

10 conocidos por los expertos en la técnica.

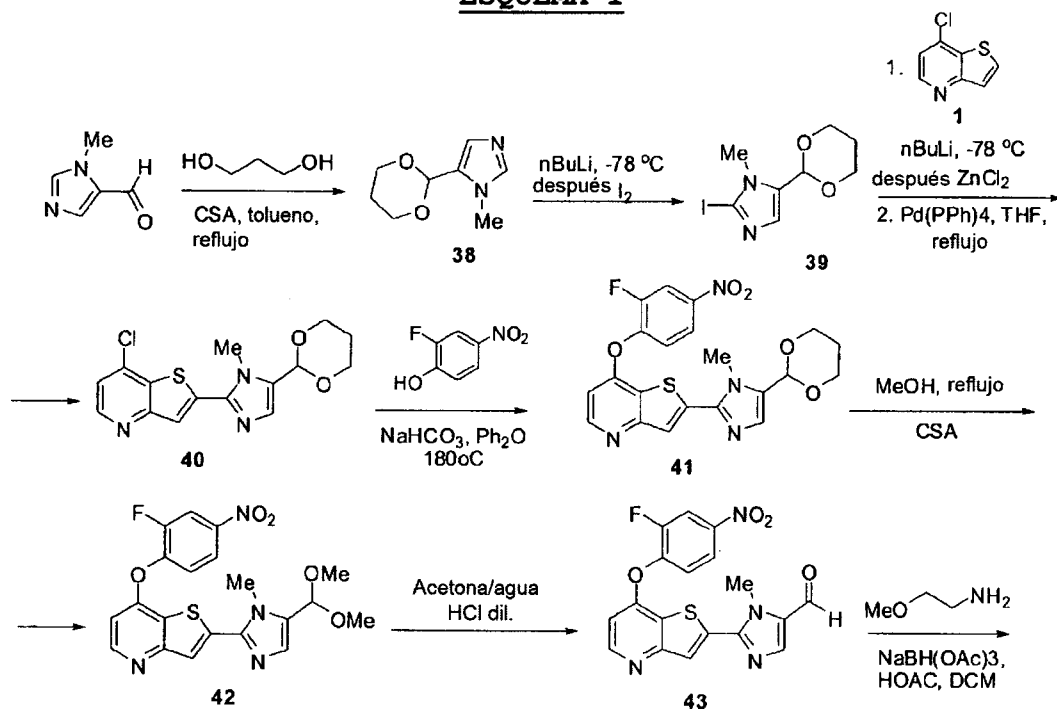
EJEMPLOS PARTICULARES

ESQUEMA 1

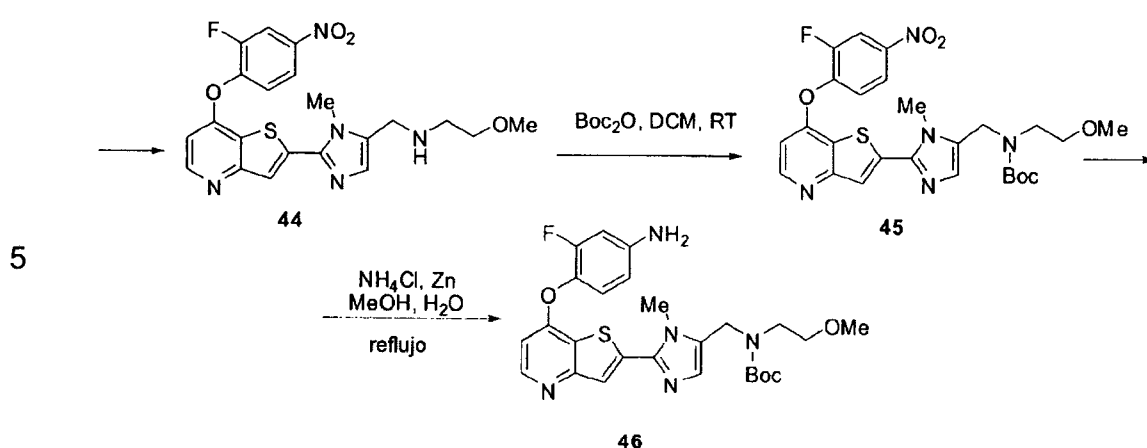
15

20

25



85



10 (2-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-
metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-
butilo (46)

15 Etapa 1. 5-(1,3-dioxan-2-il)-1-metil-1H-imidazol
(38) [Shafiee A., N. Rastkary, M. Jorjani, M., Shafaghi B.,
Arch. Pharm. Pharm Med Chem. 2002, 2, 69 -76]

20 A una solución de 1- metil-1H-imidazol-5-
 carbaldehído (2.9 g, 26.3 mmol) en tolueno (20 ml) se añade
 propano-1,3-diol (4.01 g, 52.7 mmol) y CSA (0.306 g, 1.317
 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo con la
 25 eliminación azeotrópica del agua desarrollada durante 24
 horas. La mezcla de reacción se enfría a RT, se diluye con
 DCM y se lava con solución de NaHCO_3 . Se secó luego sobre
 Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. Purificación por
 cromatografía en columna (80% EtOAc en hexano a EtOAc)
 produce 38 (2.53 g, 57% de rendimiento) como un aceite

86

amarillo que solidifica en reposo a un sólido amarillo.

EM (m/z): 169.2 (M+H).

5 Etapa 2. 5-(1,3-dioxano-2-il)-2-yodo-1-metil-1H-imidazol (39)

A una solución de 38 (295 g, 1.754 mmol) en TF seco (10 ml) a -78°C se añade n-BuLi (0.772 ml, 1.929 mmol, 2.5 M en solución hexanos) y la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos. Yodo (445 mg, 1.754 mmol) en THF (2 ml) se añade
10 gota a gota lentamente manteniendo la temperatura a -78°C y la mezcla de reacción se agita durante otros 30 minutos, y se temple por la adición de agua y se extrae entonces con EtOAc. La fase orgánica se, se lava con solución de tiosulfato de sodio, se separada, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se
15 concentra. Purificación por cromatografía en columna (20% EtOAc/hexano) produce 39 (305 mg, 59% de rendimiento) como un sólido blanco.

EM (m/z): 294.1 (M+H).

20 Etapa 3. 2-(5-(1,3-dioxan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-7- clorotieno[3,2-b]piridina (40)

A una solución de 7-clorotieno [3,2-b]piridina (1) [Klemm, L.H.; Louris, J.N; Boisvert, W.; Higgins, C.; Muchiri, D.R.; J. Heterocyclic Chem., 22, 1985, 1249-1252]
25 (11.7 g, 69.0 mmol) en THF (300 ml) se añade, a -78°C, una

87

solución de n-BuLi (30.46 ml, 76 mmol, 2.5 M en hexanos) y la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos. Una solución de ZnCl₂ (76.15 ml, 76 mmol, 1.0 M en Et₂O) se añade y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos.

5 Pd(PPh₃)₄ (2.287 mg, 0.104 mmol) se añade junto con una solución de 39 (5.82 g, 19.79 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo atmósfera de N₂ gas por 4 horas. La reacción se enfría luego a RT, y se diluye con hidróxido de amonio y EtOAc. La fase orgánica se

10 colecta, se seca sobre Na₂SO₄, filtra y se concentra. El material resultante se tritura con Et₂O para producir el compuesto del título 40 (5.79 g, 87% de rendimiento) como un sólido blanco.

EM (m/z): 336.1 (M+H).

15

Etapas 4. 2-(5-(1,3-dioxan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina, (41)

Una mezcla de 40 (5.9 g, 17.57 mmol), 2-fluoro-4-nitrofenol (5.52 g, 35.1 mmol) y NaHCO₃ (1.346 g, 16.02 mmol) en Ph₂O (7 ml) se calienta a 180°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a RT y se diluye con DCM, se filtra y se concentra. La purificación del residuo por cromatografía en columna (eluyente EtOAc) da 41 (2.5 g, 31% de rendimiento)

20 como un sólido amarillo.

25

88

EM (m/z): 457.1 (M+H).

Etapa 5. 2-(5-(dimetoximetil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina (42)

5 A una solución de 41 (2.5 g, 5.48 mmol) en MeOH (200 ml) se añade CSA (127 mg, 0.548 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas. Se enfría entonces a RT y se añade NaHCO₃ sólido. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo sólido se
10 disuelve en DCM, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El sólido resultante se tritura con Et₂O para producir 42 (1.8 g, 74% de rendimiento) que se usa sin purificación adicional.

EM (m/z): 445.1 (M+H).

15

Etapa 6. 2-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído (43)

 A una solución de 42 (1.8 g, 4.05 mmol) en acetona (100 ml) y agua (100 ml) se añade HCl diluido (20 ml, 2 M, 40.0 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra entonces hasta secarse. El residuo sólido se disuelve en DCM, se lava con
20 agua, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El sólido resultante se tritura con Et₂O para producir 43 (1.3 g, 81% de rendimiento), que utiliza sin purificación adicional.
25

89

EM (m/z): 399.2 (M+H).

Etapa 7. N-((2-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-2-metoxietanamina (44)

A una suspensión de 43 (1.3 g, 3.26 mmol) en DCM seco (50 ml) a temperatura ambiente se añade 2-metoxietanamina (1.226 g, 16.32 mmol), ácido acético (0.98 g, 16.32 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (3.46 g, 16.32 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Entonces se diluye con MCD adicional y se lava con solución saturada de NaHCO₃, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad para dar 44 (1.5 g, 100% de rendimiento) como un aceite amarillo que se utiliza crudo en la próxima etapa sin purificación adicional.

EM (m/z): 458.2 (M+H).

Etapa 8. (2-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (45)

A una solución de 44 (1.5 g, 3.28 mmol) en DCM (50 ml) a temperatura ambiente se añade Boc₂O (1.073 mg, 4.92 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna

90

(eluyente EtOAc) para producir 45 (1.3 g, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo.

EM (m/z): 558.2 (M+H).

5 Etapa 9. (2-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc -butilo (46)

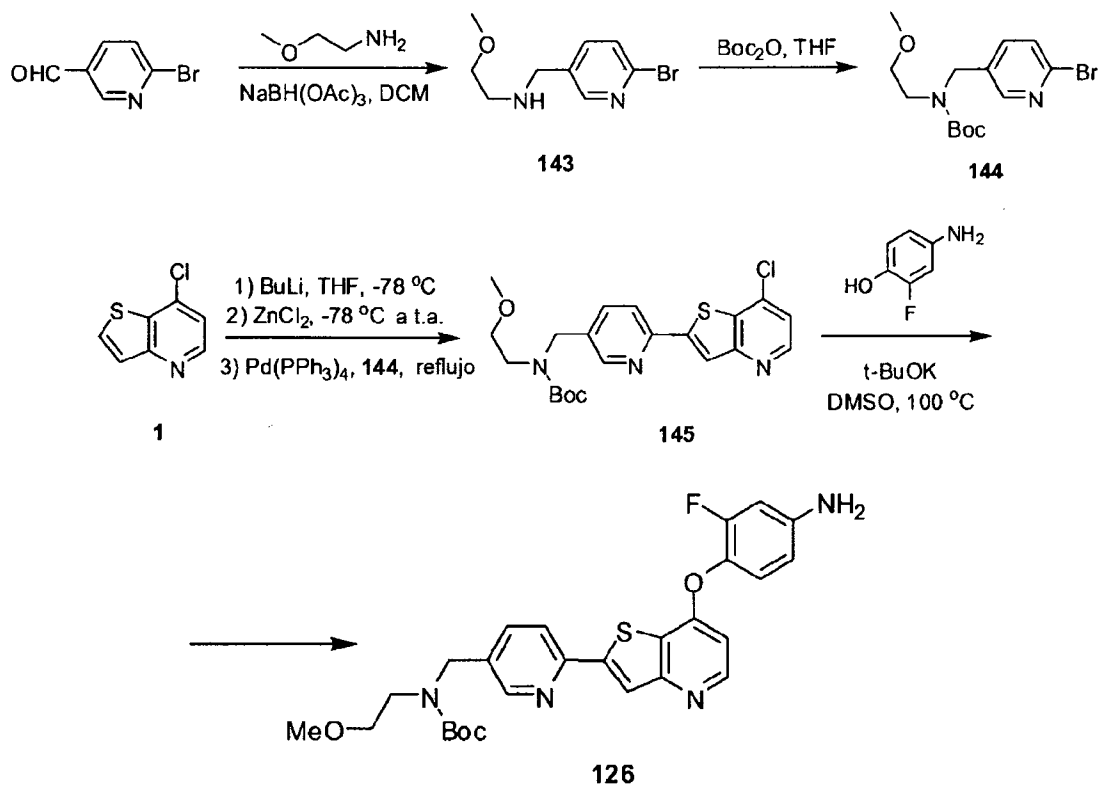
A una disolución de 45 (1.1 g, 0.717 mmol) en MeOH (30 ml) y agua (10 ml) se añade cloruro de amonio (211 mg, 3.95 mmol) y zinc (1.61 g, 17.76 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfría a RT luego se concentra a sequedad. El residuo se divide entre DCM y agua y la fase orgánica se recolecta, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a 15 producir el compuesto del título 46 (1.04 g, 100% de rendimiento), el cual se utiliza crudo en la próxima etapa sin purificación adicional.

EM (m/z): 528.1 (M+H).

20

25

91

ESQUEMA 9

(6-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo
(126)

Etapa 1. N-((6-Bromopiridin-3-il)metil)-2-metoxietanamina (143)

A una solución de 6-bromopiridina-3-carbaldehído (5 g, 26.9 mmol) en DCM (40 ml), se añade 2-metoxietilamina (2.80 ml, 32.3 mmol). Después de 10 minutos, triacetoxiborohidruro de sodio (7.98 g, 37.6 mmol) se añade a

la mezcla y se agita a TA durante 17 horas. DCM (100 ml de agua (50 ml y NH_4Cl (50 ml) se añade a la mezcla de reacción. La fase orgánica se recolecta y la capa acuosa se extrae con DCM (3 x 100 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea de columna, eluyente 98/2 a 95/5 DCM/MeOH, para proporcionar el título 143 (2.958 g, 45% de rendimiento) como un aceite marrón.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.31 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.37 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H).

EM (m/z): 245.1 (M+H).

15

Etapas 2. (6-bromopiridin-3-il)metil(2-metoxietil) carbamato de terc-butilo (144)

A una solución de 143 (13.072 g, 53.3 mmol) en TF (40 ml) se añade dicarbonato de di-terc-butilo (14.86 ml, 64.0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea de columna, eluyente hexano/EtOAc: 7/3, 6/4, 5/5, para proporcionar el compuesto del título 144 (16.196 g, 88% de rendimiento) como un aceite amarillo.

93

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.26 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.64–7.58 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.40–3.33 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.41–1.31 (m, 9H).

EM (m/z): 345.2 (M+H).

5

Etapa 3. (6-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (145)

A una solución de 7-clorotieno[3,2-b]piridina (1) (8.84 g, 52.1 mmol) en TF (100 ml) a -78°C se añade n-butil-litio (20.86 ml, 52.1 mmol). Después de 30 minutos, cloruro de zinc (52.1 ml, 52.1 mmol) (1M en éter) se añade a -78°C y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. Después de 1 hora, tetrakistrifenilfosfina paladio (1.004 g, 0.869 mmol) y 144 (6 g, 17.38 mmol) en THF (25 ml) se añaden y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. Entonces se divide esto entre solución acuosa saturada NaHCO_3 y EtOAc. La capa orgánica se recolecta y la capa acuosa se extrae con EtOAc (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se evaporan bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea de columna, eluyentes hexano/EtOAc: 5/5, 3/7, 0/10, para proporcionar el compuesto 145 (5.41 g, 72% de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (d, J =

94

8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.43-3.35 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 1.43-1.33 (m, 9H).

EM (m/z): 434.2 (M+H).

5

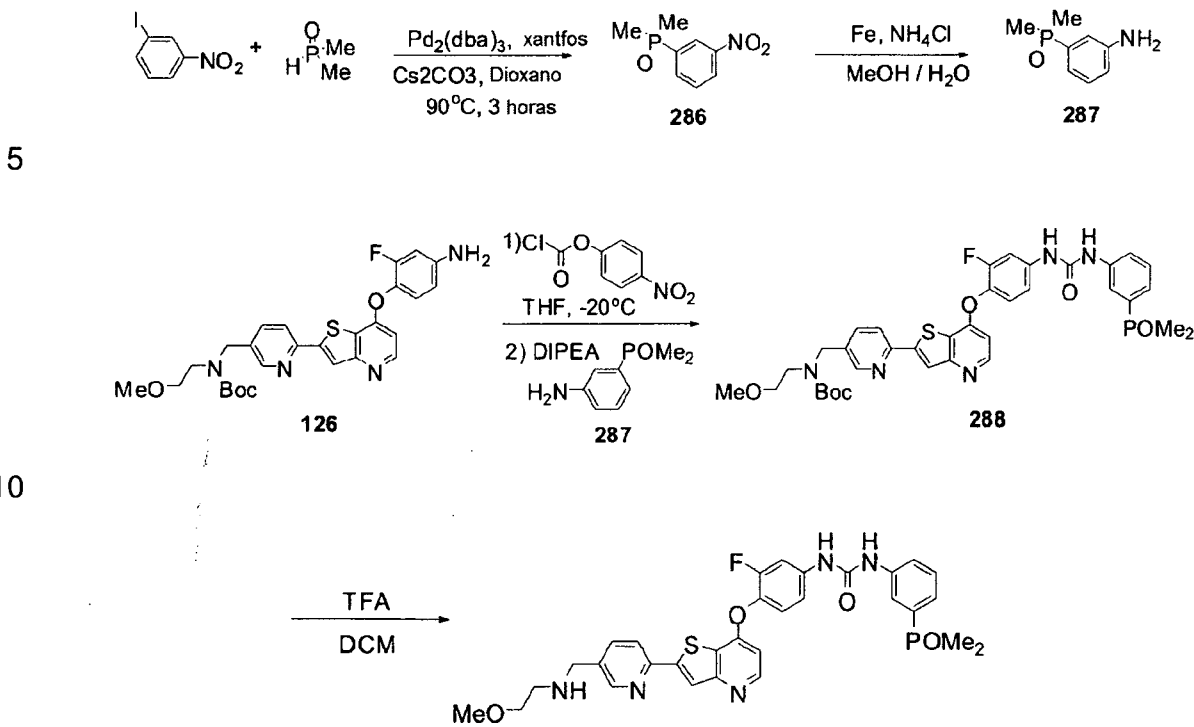
Etapas 4. (6-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil) carbamato de terc-butilo (126)

A una solución de 4-amino-2-fluorofenol (1.933 g, 15.21 mmol) en DMSO (30 ml) se añade terc-butoxido de potasio (2.017 g, 17.97 mmol). Después de 30 minutos, cloruro 145 (6 g, 13.83 mmol) se añade y la mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 45 minutos. La mezcla se enfría y después se vierte en agua (250 ml) a 40-45°C y se agita durante 30 minutos. El precipitado se recolecta por filtración, se lava con agua (2 x 30 ml) y se seca durante la noche. El sólido crudo se tritura con Et₂O (50 ml) para 1 hora, para proporcionar el compuesto del título 126 (4.18 g, 58% de rendimiento) como un sólido marrón.

20

EM (m/z): 525.2 (M+H).

ESQUEMA 14



289: ejemplo 179

EJEMPLO 179

1-(3-(Dimetilfosforil)fenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea (289)

Etapas 1. 1-(dimetilfosforil)-3-nitrobenceno (286)

A una solución de 1-yodo-3-nitrobenceno (2.4 g, 9.6 mmol) en 1,4-dioxano seco (24 ml) en una botella de presión con nitrógeno a temperatura ambiente se añade óxido de

96

dimetilfosfina [WO 2005/009348] (1.5 g, 19.2 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.44 g, 0.48 mmol), Xantfos (0.56 g, 0.96 mmol) y carbonato de cesio (4.38 g, 13.5 mmol). La mezcla se desgasifica por borboteo de nitrógeno en la solución durante 10 minutos. La
5 botella de presión se cierra y se calienta a 90°C durante 3 horas. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica con Biotage (gradiente lineal 0-20%, metanol/acetato de etilo; columna 25 M) para producir el compuesto del título 286 como un sólido marrón (1.52 g, 7.63
10 mmol, 79%).

EM (m/z): 200.1 (M+H).

Etapas 2. 3-(dimetilfosforil)anilina (287)

A una solución del compuesto 286 (1.5 g, 7.5 mmol)
15 en metanol (62 ml) y agua (12 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añade cloruro de amonio (0.604 g, 11.3 mmol) y hierro (1.68 g, 30.1 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 30 minutos luego se filtra a través de celita. La almohadilla celita se enjuaga con
20 metanol. El filtrado y los lavados se combinan y se concentran y el residuo se purifica con Biotage (gradiente lineal 0-20%, metanol/diclorometano; columna de 25 M) para producir el compuesto 287 como un sólido amarillo (1.27 g, 7.51 mmol, cuantitativo).

25 EM (m/z): 170.1 (M+H).

97

- Etapa 3. (6-(7-(4-(3-(3-(
 (dimetilfosforil)fenil)ureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-
 b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de
 terc-butilo (288)
- 5 A una solución del compuesto 126 (esquemas 6 o 9)
 (200 mg, 0.381 mmol) en tetrahidrofurano seco (8 ml) bajo
 nitrógeno a -20°C se añade cloroformiato de 4-nitrofenilo
 (115 mg, 0.572 mmol). La mezcla de reacción se agita a -20°C
 durante 2 horas. Una solución de 3-(dimetilfosforil)anilina
 10 287 (97 mg, 0.57 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (0.200 ml,
 1.14 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano seco (2 ml) y
 N,N'-dimetilformamida seca (2 ml) se añaden a -20°C, la
 mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente
 lentamente, y la agitación se mantiene durante 16 horas
 15 adicionales. El solvente se elimina a presión reducida, el
 residuo se diluye con acetato de etilo, se lava con una
 solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se seca sobre
 sulfato de sodio anhidro y se concentra. Purificación a
 través de Biotage (gradiente lineal 0-20%,
 20 metanol/diclorometano; columna 25M) produce el compuesto 288
 (230 mg, 0.32 mmol, 84%).
- EM (m/z): 720.4 (M+H).

Etapas 4. 1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea (289)

A una solución del compuesto 288 (230 mg, 0.32 mmol) en diclorometano (7 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añade ácido trifluoroacético (2.5 ml, 32 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se elimina a presión reducida y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añade. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3X), las capas orgánicas combinadas se concentran. El residuo se purifica con Biotage (gradiente lineal 0-20%, metanol/diclorometano; columna de 25 M) para dar 289 como un compuesto de color blancuzco (75.3 mg, 0.122 mmol, 38.0%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.15 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.76 (dd, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.54-3.34 (2H, oculto bajo la señal de agua), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.65 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H).

EM (m/z): 620.4 ($M+H$).

EJEMPLO 180

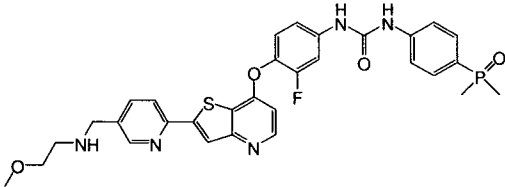
1-(4-(Dimetilfosforil) fenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea (290)

5

El compuesto 290 se obtiene siguiendo los procedimientos descritos arriba para el compuesto 289 (Ejemplo 179). Caracterización del compuesto 290 y compuestos 295-300 se presentan en el cuadro 1

10

CUADRO 1

Comp	Ej	ESTRUCTURA	CARACTERIZACION
290	180	 1-(4-(dimetilfosforil)fenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.38 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.61 (d, J=13.2 Hz, 6H), un NH no se observa en espectro. EM (m/z):620.3 (M+H).

20

25

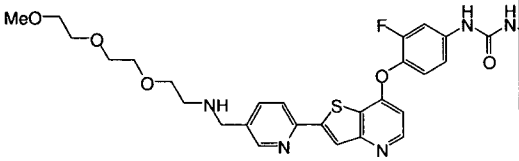
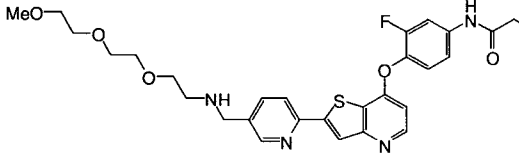
5

10

15

20

25

295	185	 1-(4-(2-(5-5,8,11-Trioxa-2-azadodecylpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1H: 9.54 (s, 1H); 9.03 (s, 1H); 8.58-8.56 (m, 2H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.22 (d, J=8.4, 1H); 7.88 (dd, J=7.8, 1.8, 1H); 7.76 (dd, J=12.9, 2.4, 1H); 7.53-7.41 (m, 3H); 7.26-7.24 (m, 1H); 6.66 (d, J=5.5, 1H); 3.78 (s, 2H); 3.50-3.44 (m, 8H); 3.40-3.37 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 2.66-2.62 (m, 2H). EM (M/Z): (calc.) 718.2 (encontrado) 718.4
296	186	 N1-(4-(2-(5-5,8,11-Trioxa-2-azadodecylpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N3-metil-N3-fenilmalonamida	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1H: 10.29 (s, 1H); 8.55 (d, J=1.4, 1H); 8.49 (d, J=5.5, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.21 (d, J=7.8, 1H); 7.87 (dd, J=8.2, 1H); 7.77 (d, J=12.5, 1H); 7.49-7.29 (m, 7H); 6.64 (d, J=5.3, 1H); 3.76 (s, 2H); 3.50-3.43 (m, 8H); 3.41-3.38 (m, 2H); 3.22-3.18 (m, 8H); 2.63 (t, J=5.9, 2H). EM (M/Z): (calc.) 688.3 (encontrado) 688.5

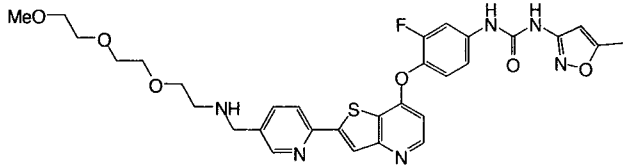
5

10

15

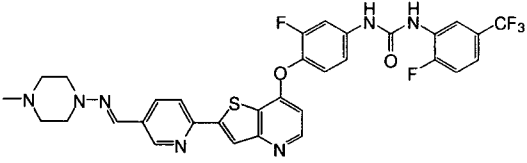
20

25

297	187	 1-(4-(2-(5-(5,8,11-Trioxa-2-azadodecyl)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1H: 9.69 (s, 1H); 9.25 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.52 (d, J=5.3, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.0, 1H); 7.92-7.88 (m, 1H); 7.74 (dd, J=13.1, 2.5, 1H); 7.47 (t, J=9.0, 1H); 7.30-7.26 (m, 1H); 6.66 (d, J=5.9, 1H); 6.56 (d, J=0.9, 1H); 3.80 (s, 2H); 3.52-3.47 (m, 8H); 3.42-3.38 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.68-2.64 (m, 2H); 2.37 (d, J=1.0, 3H). EM (M/Z): (calc.) 637.2 (encontrado) 637.4
-----	-----	--	--

5

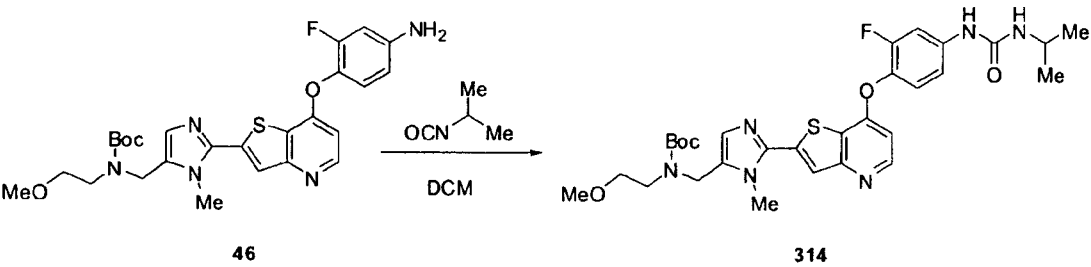
10

300	190	 (E)-1-(3-Fluoro-4-(2-(5-((4-metilpiperazin-1-ilimino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1H: 9.73 (s, 1H); 9.20 (d, J=2.5, 1H); 8.75 (d, J=2.0, 1H); 8.57 (dd, J=7.7, 2.2, 1H); 8.53 (d, J=5.5, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.26-8.24 (m, 2H); 8.06 (dd, J=8.4, 2.0, 1H); 7.78 (dd, J=13.1, 2.5, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.54-7.43 (m, 3H); 7.30-7.26 (m, 1H); 6.67 (d, J=5.5, 1H); 5.76 (s, 2H); 3.22-3.16 (m, 4H); ~2.54 (m, 4H?, oscurecido por pico DMSO); 2.24 (s, 3H). EM: (calc.) 668.2 (encontrado) 668.3 (MH)+
-----	-----	--	--

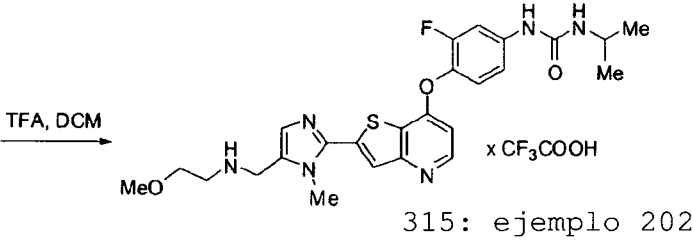
15

ESQUEMA 16

20



25



EJEMPLO 202

Etapa 1. (2-(7-(2-fluoro-4-(3-isopropilureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (314)

La mezcla de reacción de anilina 46 (200 mg, 0.379 mmol) y 2-isocianatopropano (64.5 mg, 0.758 mmol) se calienta a 100°C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se carga directamente en Biotage (Silicycle, HR, columna 12g, 50-100% EA/hexano, a continuación MeOH/EA, 0-20%). Las fracciones recolectadas producen el producto deseado 314 (150 mg, 0.245 mmol, 64.6% de rendimiento) como un sólido blanco. EM: 613 (MH)⁺, señal muy débil.

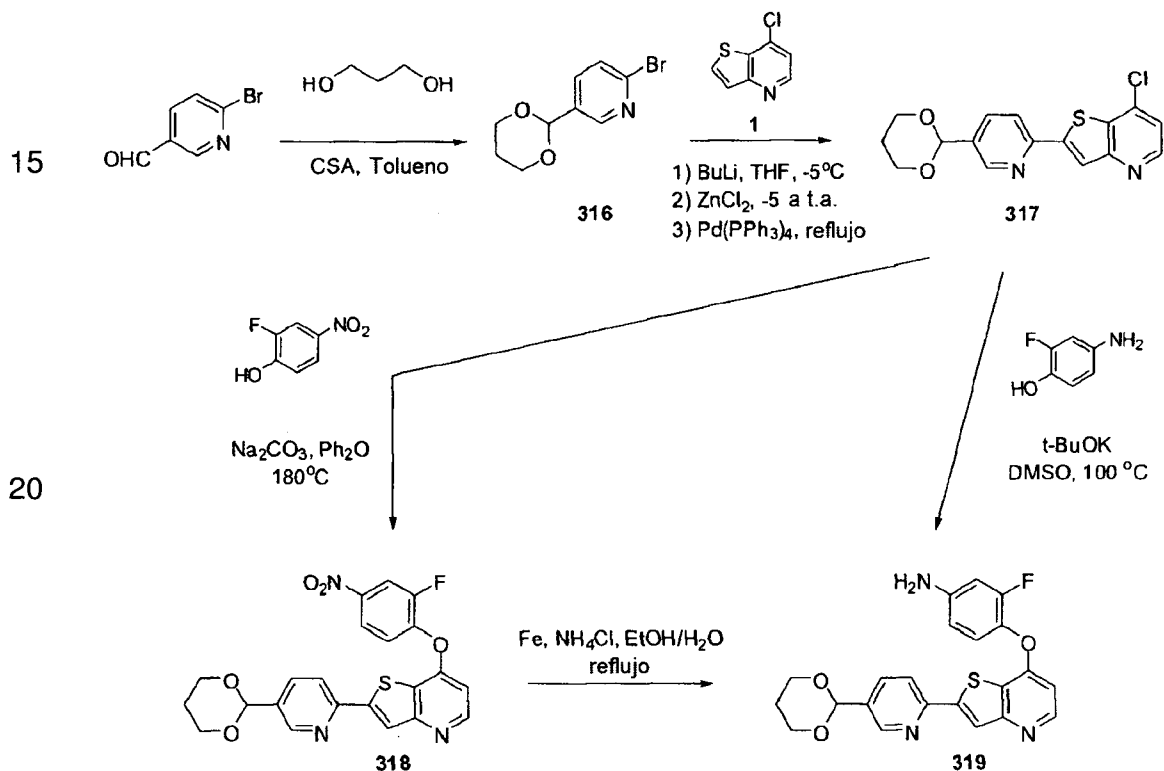
Etapa 2. 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-isopropilurea (315)

La solución de urea 314 (150 mg, 0.245 mmol) y TFA (1 ml, 12.98 mmol) en DCM (20 ml) se agita 4 horas a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se divide entre EtOAc/solución saturada NaHCO₃. El sólido se recolecta por filtración y se combina con capa orgánica. La mezcla se concentra y el residuo se purifica a través de Biotage

104

(EA/MeOH 0-40%, columna 12g Silicycle HR). Fracciones recogidas dan el producto deseado 315 (70 mg, 0.137 mmol, 55.8% de rendimiento) como un sólido blanco.

^1H RMN (dms o - d_6) δ (ppm) 1H:8.67(s, 1H), 8.48(d, 1H, J=5.5Hz), 7.91(s, 1H), 7.65(dd, 1H, J₁=13.7Hz, J₂=2.6Hz), 7.32(t, 1H, J=9.0Hz), 7.07(m, 2H), 6.63(d, 1H, J=5.5Hz), 6.13(d, 1H, J=7.6Hz), 4.04(s, br, 2H), 3.08(s, 3H), 3.72(m, 1H), 3.47(t, 2H, J=5.2Hz), 3.24(s, 3H), 2.94(m, 2H), 1.07(s, 3H, 1.05(s, 3H) (presumiblemente una sal mono-TFA). EM: 513.4(MH) $^+$.

ESQUEMA 17

Etapa 4. 4-(2-(5-(1,3-dioxano-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluoroanilina (319)

Etapa 1. 2-Bromo-5-(1,3-dioxan-2-il)piridina (316)

5 A una disolución de 6-bromopiridina-3-carbaldehído (25 g, 134 mmol) en tolueno (130 ml) se agregan 1,3-propanodiol (20.45 g, 269 mmol) y ácido 10-canforsulfónico (3.12 g, 13.44 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo, con eliminación azeotrópica del agua desarrollada, durante 50 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se divide entre EtOAc (150 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml). La fase orgánica se recolecta y la fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x 150 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera (100 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran para dar un sólido marrón que se tritura con Et₂O y hexano (10/200 ml), para proporcionar el intermedio 316 (27.7 g, 84% de rendimiento) como un sólido de color beige.

EM (m/z): 244.1, 246.1 (M+H).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 0.4 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.15 (ddd, J = 11.8, 5.0, 1.2 Hz, 2H), 3.98-3.91 (m, 2H), 2.028-1.95 (m, 1H), 1.46 (d quintuplete, J = 13.2, 1.2 Hz, 1H).

Etapa 2. 2-(5-(1,3-dioxano-2-il)piridin-2-il)-7-clorotieno[3,2-b]piridina (317)

A una solución de 7-clorotieno[3,2-b]piridina (1) (13.33 g, 79 mmol) en THF (204 ml) a -5°C/-10°C se añade n-BuLi (2.5 M en hexanos, 31.6 ml, 79 mmol) durante 50 minutos. Después de 30 minutos, una solución de cloruro de zinc en éter (1M, 79 ml, 79 mmol) se añade a -5°C /-10°C durante 50 minutos y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, 2-bromo-5-(1,3-dioxan-2-il)piridina (316) (15.98 g, 65.5 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (2.27 g, 1.964 mmol) en THF (28 ml) se añaden y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría a temperatura ambiente, y se concentra. El residuo se diluye con DCM (600 ml), H₂O (500 ml) y NH₄OH (100 ml), se agita a t.a. durante 1 hora y las fases se separan. La fase acuosa se extrae con DCM (2 x 100 ml); las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran. El residuo se tritura con MTBE (150 ml), para proporcionar el intermedio 317 (12.796 g, 59% de rendimiento) como un sólido de color beige.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.66-8.65 (m, 2H), 8.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 5.0, 0.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.19 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.49 (d, J = 13.2 Hz, 1H).

107

EM (m/z): 333.1 (M+H).

Etapas 3. 2-(5-(1,3-dioxano-2-il)piridin-2-il)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina (318)

5 A una suspensión de 317 (22.48 g, 67.5 mmol) en
fenil éter (65 ml) se añade carbonato de sodio (14.32 g, 135
mmol) y 2-fluoro-4-nitrofenol (15.92 g, 101 mmol). La mezcla
de reacción se calienta a 180°C durante 2 horas, se enfría a
40°C, se diluye con DCM (300 ml), se agita a temperatura
10 ambiente durante 15 minutos y se filtra. El filtrado se
recolecta y se concentra a un volumen mínimo; Et₂O (200 ml) se
agrega y la suspensión formada se agita durante 30 minutos.
El material sólido se recolecta por filtración, para
proporcionar el intermedio 318 (25.20 g, 55.6 mmol, 82% de
15 rendimiento) como un sólido de color beige.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.63-8.62 (m,
2H), 8.48 (dd, J = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (d,
J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (dt, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J
= 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J =
20 5.2 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.19 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 2H),
3.98 (td, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.46 (d,
J = 13.6 Hz, 1H).

EM (m/z): 454.2 (M+H).

25

108

Etapa 4. 4-(2-(5-(1,3-dioxan-2-il)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluoroanilina (319)

Método A

5 A una suspensión de 318 (10 g, 22.05 mmol) en EtOH (216 ml) y agua (108 ml) se añade polvo de hierro (10.47 g, 187 mmol) y cloruro de amonio (1.015 g, 18.97 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos, se filtra en caliente y los sólidos se lavan con éter (200 ml). El
10 filtrado y los lavados se combinan y concentran para dar el compuesto del título 319 (9.62 g, 99% de rendimiento) como un sólido de color beige. Este material se utiliza en la etapa siguiente (Esquema 18) sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (dd, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 5.4, 0.6$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.46 (ddd, $J = 8.8, 2.8, 0.6$ Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.19 (dd, $J = 10.6, 5.0$ Hz, 2H), 3.98 (td, $J = 12.0, 2.5$ Hz, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.49 (dt, $J = 13.2, 1.3$ Hz, 1H).

EM (m/z): 424.1 (M+H).

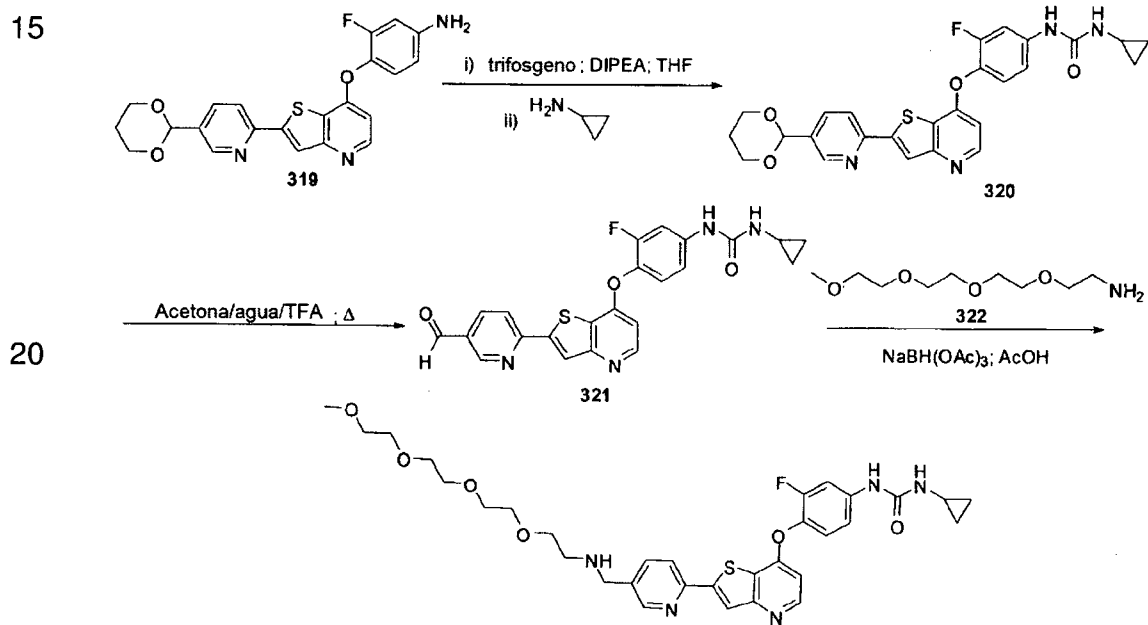
Método B

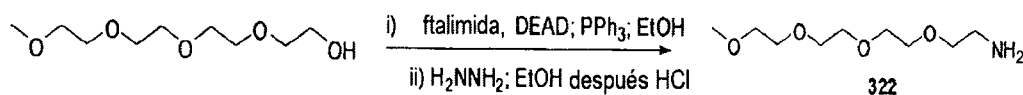
25 A una solución de 4-amino-2-fluorofenol (7.42 g,

58.4 mmol) en DMSO (65 ml) se añade terc-butoxido de potasio (7.75 g, 69.0 mmol). Después de 30 minutos, el intermedio 317 (17.67 g, 53.1 mmol) se añade y la mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 1.5 horas, se enfría hasta la temperatura ambiente, se vierte en agua (300 ml) a 40-45°C y se agita durante 30 minutos. El sólido se recolecta por filtración, se lava con agua (2 x 30 ml) y se seca por 2 horas. Este material se tritura con éter (60 ml), para proporcionar el compuesto del título 319 (19.80 g, 88% de rendimiento) como un sólido marrón.

EM (m/z): 424.1 (M+H).

ESQUEMA 18





5

EJEMPLO 203

1-(4-(2-(5-5,8,11,14-Tetraoxa-2-azapentadecilpiridin-2-
il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-
ciclopropilurea (323)

10

Etapa 1: 1-(4-(2-(5-(1,3-dioxano-2-il)piridin-2-
il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-
ciclopropilurea (320)

15

20

25

Un matraz de 100 ml de fondo redondo se carga con 319 (0.55 g, 1.3 mmol) y DIPEA (0.91 ml, 5.2 mmol) en tetrahidrofurano seco (55 ml) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y después trifosgeno (0.154 g, 0.520 mmol) se añade. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 0°C y entonces ciclopropilamina (1.8 ml, 26 mmol) se añade. Por último, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas luego se concentra. El residuo se divide entre agua y acetato de etilo, resultando en la formación de un sólido blanco y espeso. Este se aísla por filtración de aspiración, se enjuaga con agua y acetato de etilo, y se seca al vacío para dar el crudo 320 (0.65 g, 1.2 mmol, 99% de rendimiento) que

se utiliza sin purificación adicional.

EM: 507.2 (M+H).

Etapa 2: 1-Ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-
5 formilpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea
(321)

Una suspensión de 320 (0.65 g, 1.3 mmol) en 5:2:1 acetona/agua/TFA (100 ml) se calienta a reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfría entonces y se concentra. El
10 residuo sólido resultante se suspende en agua, se aísla por filtración con succión, se lava con acetato de etilo y se seca al vacío dando 321 (0.49 g, 1.1 mmol, 85% de rendimiento) que se utiliza sin purificación adicional en la próxima etapa.

15 EM: 449.0 (M+H).

Etapa 3. 2,5,8,11-Tetraoxatridecan-13-amina (322)

Tetraetilen glicol monometil éter (10.0 ml, 47.5 mmol), ftalimida (7.20 g, 48.9 mmol) y trifenilfosfina (12.8
20 g, 48.8 mmol) se suspende en tetrahidrofurano seco (200 ml) para obtener una suspensión incolora. Azodicarboxilato de dietilo (8.0 ml, 50.5 mmol) se añade gota a gota con una jeringa, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se añade etanol (50 ml), la mezcla se agita
25 durante otros 30 minutos y luego se concentra a presión

112

reducida. El residuo se disuelve en 1:1 acetato de etilo/hexanos (100 ml), se agita a 0°C durante 2 horas, y el precipitado blanco resultante se elimina por filtración con succión. El filtrado se concentra (13.5 g, 40.0 mmol, 84% de
5 rendimiento) y se utiliza en la etapa siguiente sin purificación adicional.

El producto crudo anterior se disuelve en etanol (100 ml) para dar una solución incolora. Hidrato de hidrazina (2.3 ml, 40 mmol) se añade y la mezcla se calienta a reflujo
10 durante 4 horas. Después se enfría, se añade HCl concentrado (10.0 ml), y la mezcla a refluye durante 1 hora más. Entonces se deja enfriar a temperatura ambiente, el precipitado blanco se elimina por filtración por succión, y el filtrado se concentra. El residuo se divide entre el agua y dietil éter.
15 La fase acuosa se extrae con éter (fase orgánica, que contiene en su mayoría PPh₃ por EM, se descarta), entonces se basifica con NaOH 3M (50 ml) a pH = 13. La fase acuosa se satura con cloruro de sodio y se extrae varias veces con diclorometano (~10 x 50 ml). El extracto orgánico se seca
20 (MgSO₄) y se concentra para producir 322 (7.0 g, 33.8 mmol, 84% de rendimiento, 71% en 2 etapas). Esto se usa sin purificación adicional en la etapa siguiente.

$$EM (m + 1) = 208.1.$$

113

Etapa 4: 1-(4-(2-(5-5,8,11,14-Tetraoxa-2-azapentadecilpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilurea (323)

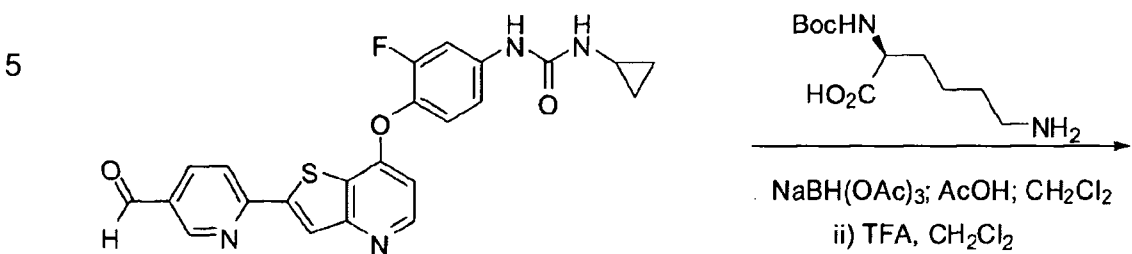
A una suspensión de carboxaldehído 321 (0.45 g, 1.0 mmol) y amina 322 (1.4 g, 6.75 mmol) en diclorometano (75 ml) se añade ácido acético (0.12 ml, 2.0 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, y entonces triacetoxiborohidruro de sodio (0.64 g, 3.0 mmol) se añade y la mezcla resultante se agita durante 18 horas. La mezcla se divide entonces entre agua y diclorometano, se lava con NaOH 1M y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y concentra a presión reducida. El residuo se purifica por HPLC en fase reversa Gilson (35-75% MeOH/H₂O, Aquasil C₁₈, 30 minutos) y liofilizado. El producto purificado (que contiene un poco de ácido fórmico de la HPLC) se divide entre diclorometano caliente y NaOH 1M. La fase orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra para dar el compuesto del título 323 (0.264 g, 0.413 mmol, el 41.1% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ(ppm) ¹H: 8.80 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.0, 1H); 7.89 (dd, J=8.0, 1.5, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.2, 1H); 7.38 (t, J=9.0, 1H); 7.20 (d, J=8.2, 1H); 6.67 (d, J=2.7, 1H); 6.64 (d, J=5.5, 1H); 3.78 (s, 2H); 3.56-45 (m, 12H); 3.41 (t, J=5.7, 2H); 3.21 (s, 3H); 2.66 (d, J=5.7, 2H); 2.58-2.51 (m, 1H); 0.66-0.62 (m, 2H); 0.44-0.41 (m, 2H).

114

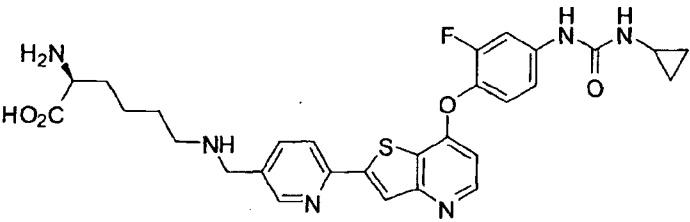
LREM: 640.5 (M+H).

ESQUEMA 19



321

10



15

324: ejemplo 204

EJEMPLO 204

Acido (S)-2-amino-6-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metilamino)hexanoico (324)

20

A una suspensión de 321 (0.26 g, 0.58 mmol) y N-Boc-lisina (1.1 g, 4.6 mmol) en diclorometano (75 ml) y se añade ácido acético (0.066 ml, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, después se añade

25

triacetoxiborohidruro de sodio (0.37 g, 1.7 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 18 horas. La mezcla se divide entonces entre agua y diclorometano, y el sólido precipitado eliminado por filtración por succión a través de celita. El

5 producto está principalmente en la torta de filtro de sólidos, de modo se solubiliza por lavado con 1:1 diclorometano/metanol. Esta solución se concentra y el residuo se purifica por HPLC en fase inversa Gilson (35-75% MeOH/H₂O, Aquasil C₁₈, 30 min) y se liofiliza para dar el

10 producto BOC-prottegido. Esto se disuelve en diclorometano (75 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml), y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentra y el residuo se purifica por HPLC en fase inversa Gilson (35-75% MeOH / H₂O, Aquasil C₁₈, 30 min) y se liofiliza para dar el compuesto

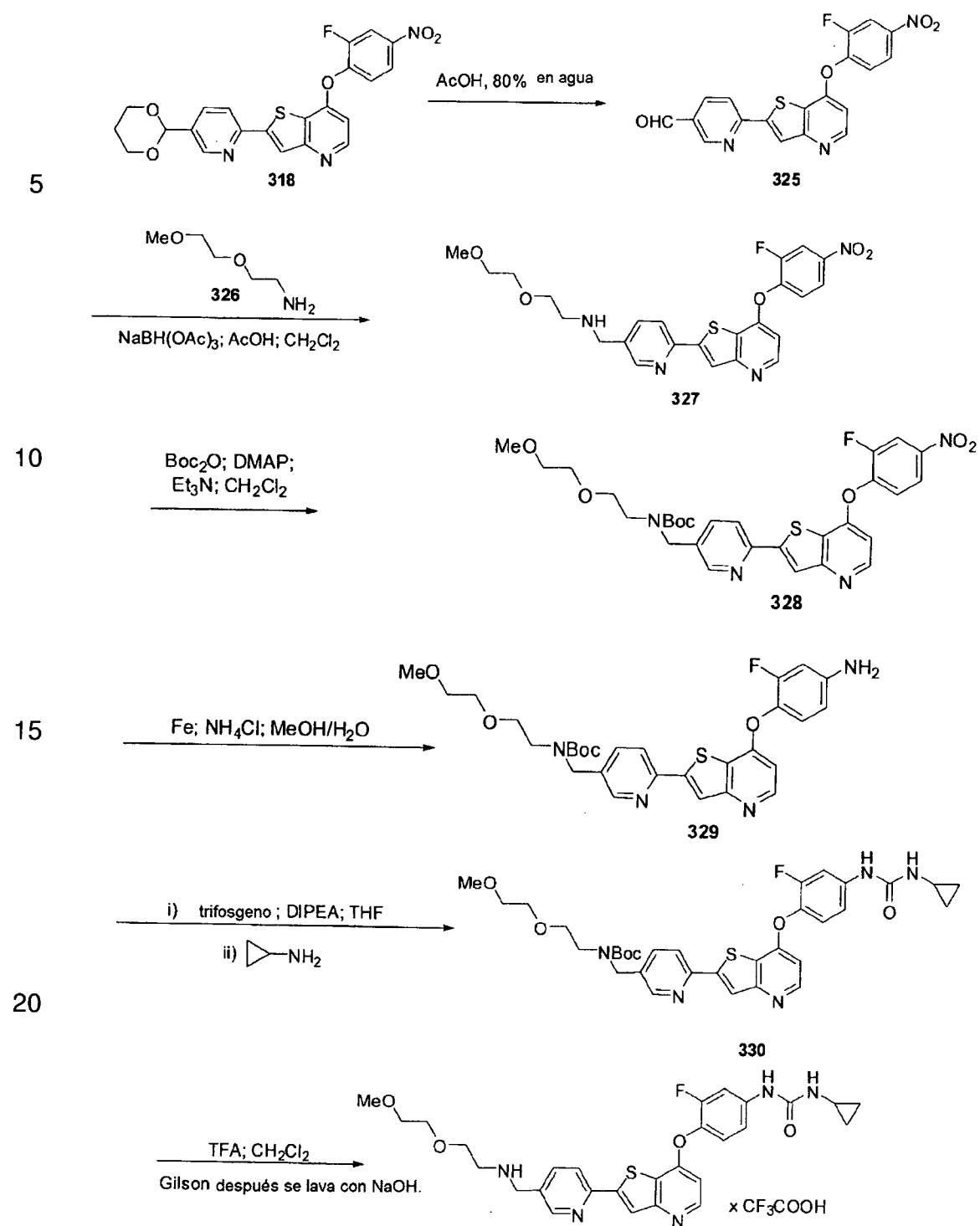
15 del título 324 (44 mg, 69% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ(ppm) ¹H: 9.02 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 8.53 (d, J=5.3, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.28 (d, J=8.4, 1H); 7.98 (d, J=6.3, 1H); 7.72 (dd, J=13.5, 2.3, 1H); 7.37 (t, J=9.0, 1H); 7.21 (d, J=10.0, 1H); 6.89 (s, 1H); 6.68 (d, J=5.3, 1H); 4.00 (s, 2H); 2.75-2.70 (m, 2H); 2.55-2.52 (m, 1H); 2.45 (m, 1H); 1.70-1.30 (m, 6H); 0.67-0.62 (m, 2H); 0.44-0.40 (m, 2H).

20

LREM: 579.5 (M+H).

116

ESQUEMA 20

EJEMPLO 205

1-Ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-(2-metoxietoxi)etilamino)metil)piridin-2-il) tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea

5

Etapas 1: 6-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)nicotinaldehído (325)

Una suspensión de 318 (2.64 g, 5.82 mmol) en ácido acético acuoso 80% (42 ml) se calienta a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua. El precipitado resultante se recolecta por filtración con succión. El sólido se transfiere a un matraz de fondo redondo, el agua restante se elimina por destilación azeotrópica con tolueno (4 veces), y el sólido seco con vacío produce 325 (1.76 g, 76%).

15

LREM: (M+H) 396.3

Etapas 2: 2-(2-metoxietoxi)etanamina (326)

Dietilen glicol monometil éter (9.8 ml, 83 mmol), ftalimida (14.7 g, 100 mmol), y trifenilfosfina (26.2 g, 100 mmol) se suspende en tetrahidrofurano seco (200 ml) para obtener una suspensión incolora (ver esquema 18, etapa 3). Dietil azodicarboxilato (15.8 ml, 100 mmol) se añade gota a gota con una jeringa, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se añade etanol (50 ml), la

20

25

mezcla se agita durante otros 30 minutos y luego se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo/hexanos 1:1 (100 ml), se agita a 0°C durante 2 horas, y el precipitado blanco resultante se elimina por filtración
5 por succión. El filtrado se concentra y se utiliza en la etapa siguiente sin purificación adicional.

El producto crudo anterior se disuelve en etanol (200 ml) para dar una solución incolora. Se añade hidrato de hidrazina (5.1 ml, 104 mmol) y la mezcla se calienta a
10 reflujo durante 4 horas. Se enfría entonces, se añade HCl concentrado (16 ml), y la mezcla se refluje por 1 hora más. Entonces se enfría a temperatura ambiente, el precipitado blanco se elimina por filtración con succión, y el filtrado se concentra. El residuo se divide entre agua y acetato de
15 etilo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (fase orgánica, que contiene en su mayoría PPh_3O con EM, se desecha), entonces se basifica con NaOH 3M (50 ml) a pH = 13. La fase acuosa se satura con cloruro de sodio y se extrae varias veces con diclorometano (~10 x 50 ml). El extracto
20 orgánico se seca (MgSO_4) y se concentra para producir 326 (6.6 g, 56 mmol, 67% de rendimiento en 2 etapas). Esto se usa sin purificación adicional en una reacción posterior.

$$\text{EM (m + 1)} = 120.2.$$

119

Etapa 3: N-((6-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-2-(2-metoxietoxi)etanamina (327)

Una suspensión de carbaldehído 325 (0.50 g, 1.3 mmol), amina 326 (0.30 g, 2.5 mmol) y ácido acético (0.14 ml, 2.5 mmol) en diclorometano (20 ml) se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se añade triacetoxiborohidruro de sodio (0.80 g, 3.8 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Una cantidad adicional de triacetoxiborohidruro de sodio (1.0 g) se añade entonces y la agitación continúa durante 2 horas. La mezcla de reacción se reparte entre diclorometano y NaOH 1N. La suspensión amarilla se elimina por filtración y se enjuaga con diclorometano y NaOH 1N. El extracto orgánico se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. El residuo orgánico se purifica con Biotage (gradiente lineal 0-20%, metanol/diclorometano; columna 100g Snap) para producir 327 (280 mg, 0.562 mmol, 44%) como un sólido amarillo.

LREM: (M+H): 499.4.

20

Etapa 4: (6-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-(2-metoxietoxi)etil)carbamato de terc-butilo (328)

Al compuesto 327 (0.28 g, 0.56 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente se añade (0.25

25

120

ml, 1.7 mmol), DMAP (0.017 g, 0.14 mmol) y Boc_2O (0.26 g, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después la mezcla se lava secuencialmente con agua, cloruro de amonio saturado, y salmuera, se seca
5 sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo) para producir el compuesto 328 (0.20 g, 60% de rendimiento).

LREM: (M+H): 599.5.

10

Etapa 5: (6-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3.2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-(2-metoxietoxi)etil)carbamato de terc-butilo (329)

Al compuesto nitro 328 (0.20 g, 0.33 mmol) en MeOH
15 (75 ml) se añade polvo de hierro (0.37 g, 6.7 mmol) y cloruro de amonio (0.089 g, 1.7 mmol) en agua (5 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 horas, luego se enfría, filtra a través de celita y se concentra. El residuo se divide entre acetato de etilo y agua, se lava con
20 salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra. El producto 329 (0.18 g, 95%) se utiliza crudo en la próxima etapa.

LREM: (M+H): 569.5.

25

121

Etapa 6: (6-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno [3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-(2-metoxietoxi)etil)carbamato de terc-butilo (330)

Se añade a amina 330 (0.17 g, 0.30 mmol) y DIPEA
 5 (0.16 ml, 0.12 g, 0.90 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a 0°C trifosgeno (0.035 g, 0.12 mmol) y la solución resultante se agita durante 1 hora a 0°C. Ciclopropilamina (0.26 g, 4.6 mmol) se añade y la mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 18 horas, luego se concentra a presión
 10 reducida. El residuo se divide entre diclorometano y agua, la fase orgánica se lava con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$ saturado y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra, produciendo 330 crudo (0.15 g, 77% de rendimiento).

LREM: (M+H): 652.6.

15

Etapa 7: 1-Ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-(2-metoxietoxi)etilamino)metil)piridin-2-il)tieno [3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea (331)

El compuesto 330 (0.15 g, 0.23 mmol) se disuelve en
 20 diclorometano (20 ml) y ácido trifluoroacético (0.9 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra y el residuo se purifica por HPLC en fase reversa Gilson (40-80% MeOH/ H_2O , Aquasil C_{18} , 30 minutos) y se liofiliza. El producto purificado (que contiene
 25 un poco de ácido fórmico de HPLC) se divide entre

122

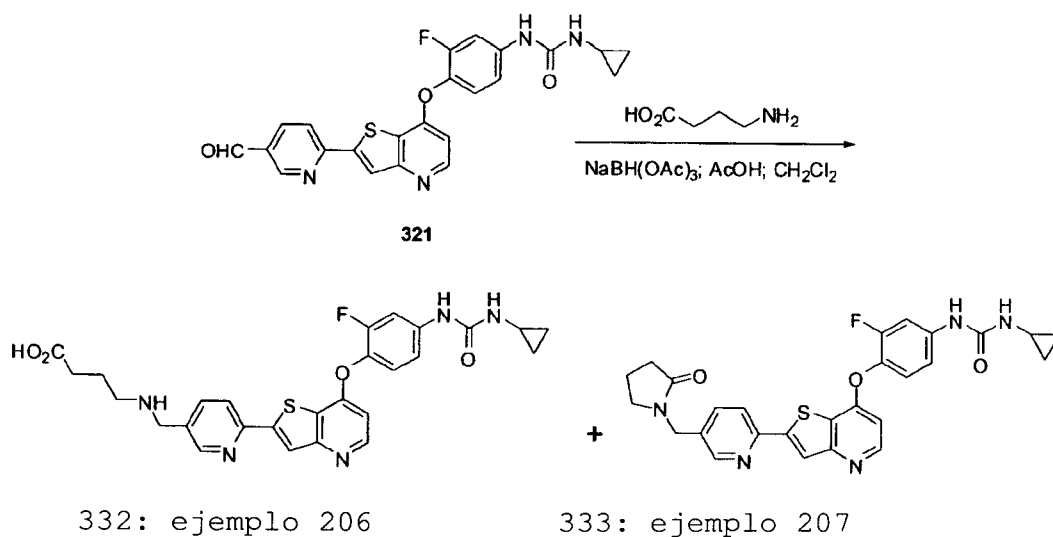
diclorometano caliente y NaOH 1M. La fase orgánica se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra para dar el compuesto del título 331 (0.110 g, 72% de rendimiento) (una sal mono-TFA a pesar del tratamiento con NaOH).

5 ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm) ^1H : 8.84 (s, 1H); 8.65 (d, $J=1.3$, 1H); 8.53 (d, $J=5.5$, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.30 (d, $J=8.2$, 1H); 7.99 (dd, $J=8.2$, 2.0, 1H); 7.73 (dd, $J=13.7$, 2.5, 1H); 7.38 (t, $J=9.0$, 1H); 7.22-7.18 (m, 1H); 6.68-6.64 (m, 2H); 4.03 (s, 2H); 3.60-3.52 (m, 4H); 3.48-3.44 (m, 2H); 3.25
10 (s, 3H); 2.92-2.88 (m, 2H); 2.55 (septeto, $J=3.1$, 1H); 0.69-0.62 (m, 2H); 0.44-0.40 (m, 2H).

LREM: (M+H): 552.5.

ESQUEMA 21

15



25

EJEMPLOS 206 y 207

Acido 4-((6-(7-(4-(3-Ciclopropilureido)-2-
fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-
il)metilamino)butanoico (332), y 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-
5 (2-(5-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-
b]piridin-7-ilo)fenilurea (333)

A una suspensión de carbaldehído 321 (0.20 g, 0.45 mmol) y ácido 4-aminobutítico (1.0 g, 9.7 mmol) en
10 diclorometano (75 ml) y se añade ácido acético (0.051 ml, 0.89 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, después se añade triacetoxiborohidruro de sodio (0.38 g, 1.8 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 18 horas. La mezcla se divide entre agua y diclorometano, y el sólido
15 precipitado se elimina por filtración con succión a través de celita. Análisis EM, indica que el producto ciclizado 333 está en el filtrado, mientras que el producto ácido 332 está en su mayor parte en la torta de filtro de sólidos. La fase orgánica a partir del filtrado se concentra y el residuo se
20 purifica por cromatografía de gel de sílice (10% MeOH/acetato de etilo) para proporcionar 333 purificado (35 mg, 15% de rendimiento). El producto en la torta de filtro de celita se solubiliza por lavado con 1:1 diclorometano/metanol. Esta solución se concentra y el residuo se purifica por HPLC en
25 fase inversa Gilson (35-75% MeOH/H₂O, Aquasil C₁₈, 30 minutos)

124

y se liofiliza dar el ácido 332 (44 mg, 69% de rendimiento).
 Caracterización de compuestos 332 y 333 se provee a
 continuación.

Compuesto 332 (ejemplo 206): ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm)

5 ^1H : 9.23 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.51 (d, $J=5.4$, 1H); 8.36 (s,
 1H); 8.32 (s, 1H); 8.24 (d, $J=8.2$, 1H); 7.91 (dd, $J=8.4$, 2.0,
 1H); 7.74 (dd, $J=13.7$, 2.3, 1H); 7.37 (t, $J=9.0$, 1H); 7.22
 (d, $J=9.0$, 1H); 6.63 (d, $J=5.3$, 1H); 3.79 (s, 2H); 2.56 (t,
 $J=5.1$, 2H); 2.47-2.43 (m, 1H); 2.27 (t, $J=7.2$, 2H); 1.65
 10 (quintuplete, $J=6.7$, 2H); 0.66-0.61 (m, 2H); 0.44-0.40 (m,
 2H).

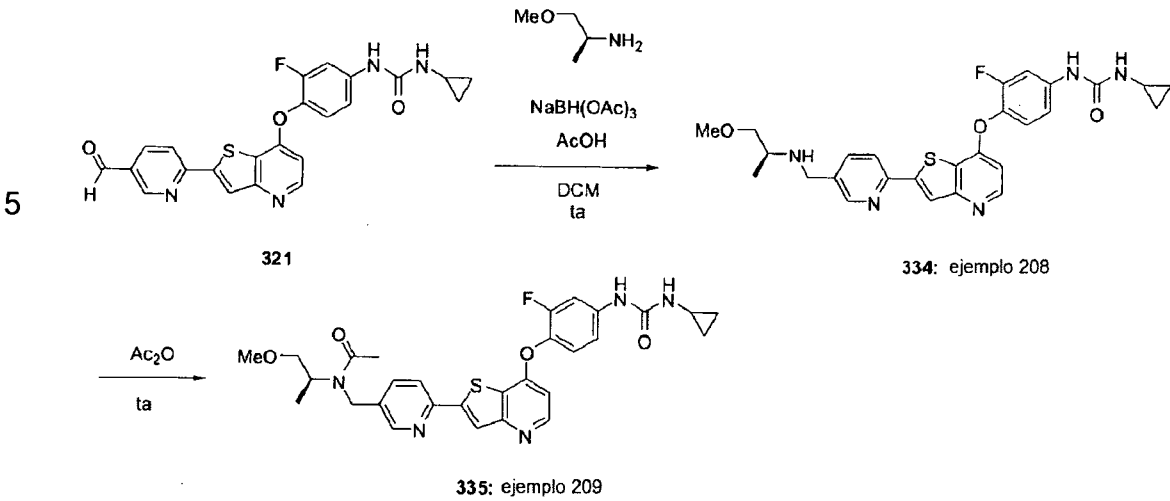
LREM: (M+H) 536.4.

Compuesto 333 (ejemplo 207): ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm)

15 ^1H : 8.76 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.52 (d, $J=5.5$, 1H); 8.35 (s,
 1H); 8.26 (d, $J=8.2$, 1H); 7.79 (dd, $J=8.2$, 2.1, 1H); 7.73 (dd,
 $J=13.5$, 2.5, 1H); 7.38 (t, $J=9.2$, 1H); 7.20 (d, $J=8.4$, 1H);
 6.65 (d, $J=5.3$, 1H); 6.62 (s, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.30-3.20
 (t, 2H, oscurecido por agua pico?); 2.55 (quintuplete, $J=3.3$,
 1H); 2.31 (t, $J=7.8$, 2H); 1.95 (quintuplete, $J=7.6$, 2H);
 20 0.67-0.62 (m, 2H); 0.45-0.40 (m, 2H).

LREM: (M+H) 518.4

ESQUEMA 22



10

EJEMPLOS 208 y 209

15 Etapa 1: (S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((1-metoxipropan-2-ilamino)metil)-piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea (334)

A una suspensión agitada de carbaldehído 321 (336 mg, 0.749 mmol), (S)-1-metoxi-2-aminopropano (200 mg, 2.248 mmol) y ácido acético (68 mg, 1.124 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añade NaBH(OAc)₃ (418 mg, 1.873 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche y se templea con una solución de 10% de HCl. Las capas se separan, la capa acuosa se colecta, se lava dos veces con DCM y se basifica con NaOH 4N (pH 12) para formar una suspensión que se agita durante 30 minutos. El sólido se colecta mediante filtración, se enjuga con agua y

20

25

se seca con aire y se purifica mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (eluyente 2% de hidróxido de amonio en MeOH/DCM: 10/90) para producir el compuesto del título 334 (182 mg, 0.35 mmol, 46% de
5 rendimiento) como un sólido esponjoso amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.71 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.64 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.57 (bd, J = 2.7 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 9.4, 6.3 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.36-2.10 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.69-0.62
10 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H).

EM (m/z): 522.4 (M+H).

Etapas 2: (S)-N-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-
20 (1-metoxipropan-2-il)acetamida (335)

Una suspensión de urea 334 (66 mg, 0.127 mmol) en anhídrido acético (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se temple mediante la adición de metanol y agua, y se divide con AcOEt. Después de
25 la separación, la capa orgánica se colecta, se lava con agua,

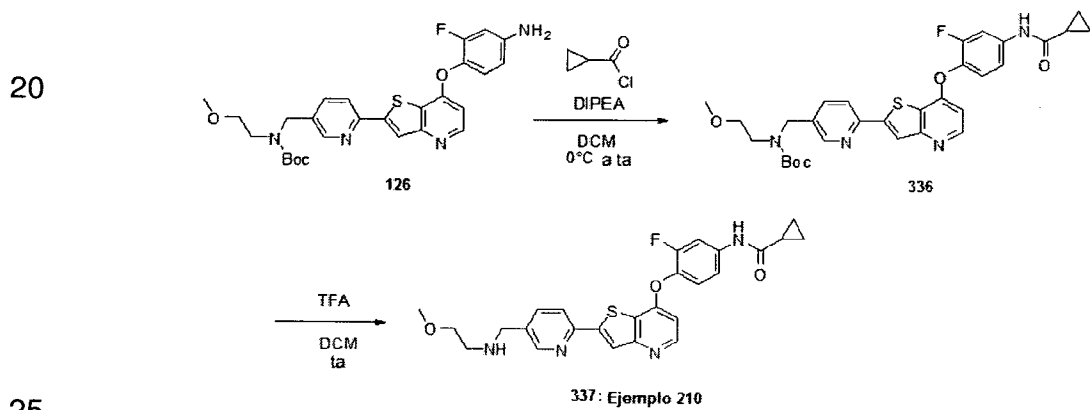
127

NaOH 1N (x4) agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra. El sólido crudo se purifica mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (eluyente 2% de hidróxido de amonio en MeOH/DCM: 05/90 a 10/90) para producir el compuesto del título 335 (46 mg, 0.08 mmol, 64% de rendimiento) como un sólido esponjoso blancuzco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : mezcla de rotámeros, 8.70 (s, 1H), 8.58-8.48 (m, 2H), 8.34 y 8.30 (2s, 1H), 8.27 y 8.19 (2d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.85-7.69 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.20 (bd, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.67-6.54 (m, 2H), 4.74-4.16 (m, 3H), 3.41-3.22 (m, 2H), 3.15 y 3.13 (2s, 3H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.16 y 1.96 (2s, 3H), 1.09 y 1.04 (2d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H).

EM (m/z): 564.4 (M+H).

ESQUEMA 23



128

EJEMPLO 210

N-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)ciclopropanocarboxamida
(337)

5

Etapas 1: (6-(7-(4-(ciclopropanocarboxamido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo(336)

A una solución de anilina 126 (200 mg, 0.36 mmol) en DCM (10 ml) bajo nitrógeno a 0°C se añade DIPEA (127 µl, 0.72 mmol) y cloruro de ciclopropilcarbonilo (50 µl, 0.54 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente lentamente y se agita toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye en AcOEt, y se lava sucesivamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (x4), NaOH 1N (x2), se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra, y se concentra. El residuo crudo se co-precipita en un mínimo de AcOEt en hexanos. El sólido se colecta mediante filtración, se enjuaga con hexanos, se seca co aire y se seca bajo alto vacío para producir el compuesto del título A (rendimiento cuantitativo) como un sólido café pálido.

EM (m/z): 593.4 (M+H).

25

129

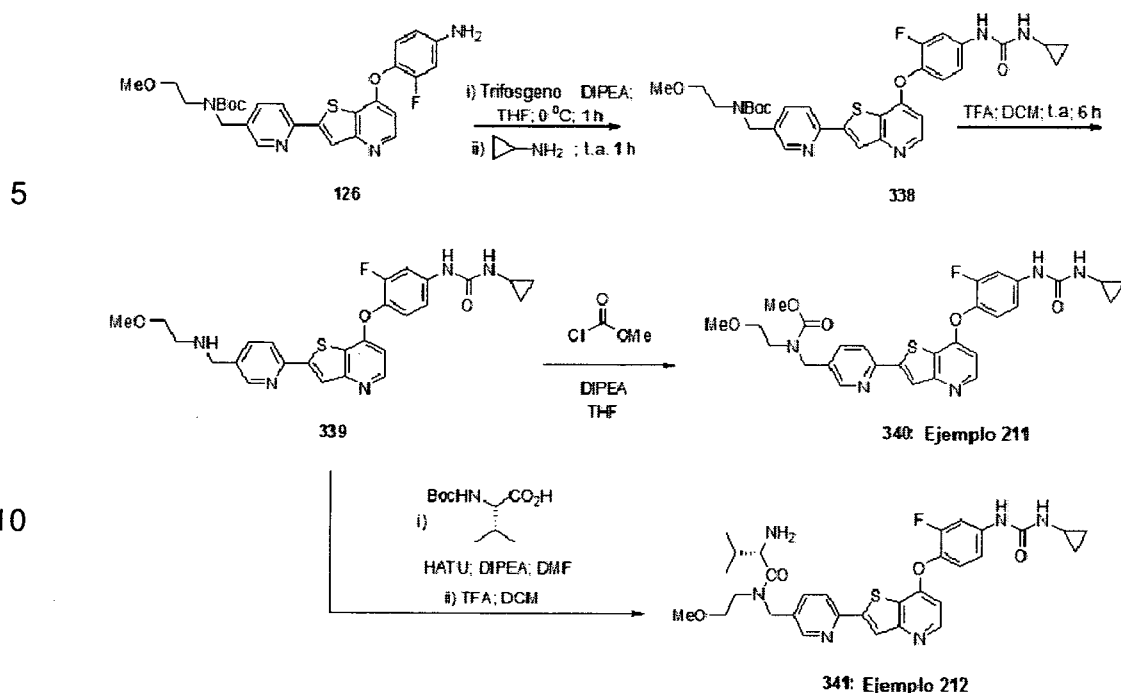
Etapa 2: N-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)ciclopropanocarboxamida (337)

A una solución de amida 336 (215 mg, mezcla cruda) en DCM (10 ml) se añade TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentra, se divide entre agua y AcOEt, y se basifica con solución de NaOH 1N. Después de la separación de capas, la capa orgánica se colecta, se lava con NaOH 1N (x2), agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (eluyente al 2% de hidróxido de amonio en MeOH/DCM: 05/95 a 15/95) para producir el compuesto del título 336 (87 mg, 0.177 mmol, 48% de rendimiento) como un sólido pegajoso salmón.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.57 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93-7.83 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.9, 2.0$, 1H), 6.66 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.66 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 1.79 (quint., $J = 6.2$ Hz, 1H), 0.90-0.80 (m, 4H), un NH se pierde.

EM (m/z): 493.4 (M+H).

130

ESQUEMA 24**EJEMPLO 340 Y 341**

15 (6-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato
(340) y (R)-2-amino-N-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-
(2-metoxietil)-3-metilbutanamida (341)

20

Etapa 1: (6-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (338)

25 A amina 126 (0.24 g, 0.46 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) a 0°C se añade trifosgeno (0.054 g, 0.18 mmol) y la

solución resultante se agita durante 1 hora a 0°C. Se añade consecutivamente DIPEA (0.40 ml, 0.30 g, 2.3 mmol) y ciclopropilamina (0.26 g, 4.6 mmol) y la mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas, después se
 5 concentra bajo presión reducida. El residuo se divide entre diclorometano y agua, la fase orgánica se colecta, se lava con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$ saturado, y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo
 10 a 5% de metanol/acetato de etilo), produciendo 338 (0.19 g, 67% de rendimiento).

EM (m/z) 608.4 (M+H).

Etapa 2: 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea (339)

A 338 (0.19 g, 0.31 mmol) en diclorometano (40 ml) se añade TFA (3 ml). La solución se agita durante 6 horas, después se concentra. El residuo se divide entre 98:2 mezcla
 20 diclorometano/metanol y $\text{NaOH}(\text{ac})$ 1M, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El aceite resultante se tritura con dietil éter y acetato de etilo proporciona 339 (0.13 g, 82% de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1H: 8.80 (s, 1H);
 25 8.57 (s, 1H); 8.51 (d, $J=5.5$, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.23 (d,

132

J=8.0, 1H); 7.89 (dd, J=8.0, 1.5, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.2, 1H); 7.38 (t, J=9.0, 1H); 7.20 (d, J=8.2, 1H); 6.66-6.62 (m, 2H); 3.78 (s, 2H); 3.41 (t, J=5.7, 2H); 3.24 (s, 3H); 2.65 (d, J=5.7, 2H); 2.57-2.51 (m, 1H); 0.66-0.62 (m, 2H); 0.44-5 0.41 (m, 2H).

EM (m/z): 508.3 (M+H).

Etapa 3: (6-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato (340)

A una solución del compuesto 339 (220 mg, 0.433 mmol) y cloroformiato de metilo (50.2 μ l, 0.65 mmol) en THF (4 ml) se añade DIPEA (227 μ l, 1.30 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, el residuo se tritura con MeOH y la suspensión sólida se colecta mediante filtración y se purifica vía Biotage (gradiente lineal 0-20% de metanol/diclorometano; columna Snap 25 g) para producir el compuesto 340 (123.1 mg, 0.218 mmol, 50.2% de rendimiento) como un sólido beige.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.56-8.50 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.64 (s,

133

2H), 3.44 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H).

EM (m/z): 566.4 (M+H).

5 Etapa 4: (R)-2-amino-N-((6-(7-(4-(3-
ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-
il)piridin-3-il)metil)-N-(2-metoxietil)-3-metilbutanamida
(341)

10 A una solución de 339 (48 mg, 0.095 mmol), N-Boc-
valina (41 mg, 0.19 mmol), y DIPEA (0.083 ml, 0.47 mmol) en
DMF (20 ml) se añade HATU (90 mg, 0.236 mmol). La solución
resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas.
La mezcla de reacción se divide entre acetato de etilo y
agua, se lava con HCl 1M y salmuera, se seca (MgSO₄), se
15 filtra y se concentra para producir el producto BOC-
protegido, crudo. Este material se disuelve en diclorometano
(75 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) y se agita a
temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla después se
concentra y el residuo se purifica mediante HPLC de fase
20 inversa (35-95% de MeOH/(H₂O, Aquasil C₁₈, 30 minutos) y se
liofiliza. El residuo (que contiene algo de ácido fórmico de
HPLC) se divide entre diclorometano y NaOH 1M. La fase
orgánica se seca (MgSO₄) se filtra y se concentra para
proporcionar 341 (18 mg, 50% de rendimiento) como una mezcla
25 7:3 de rotámetros por ¹H RMN.

134

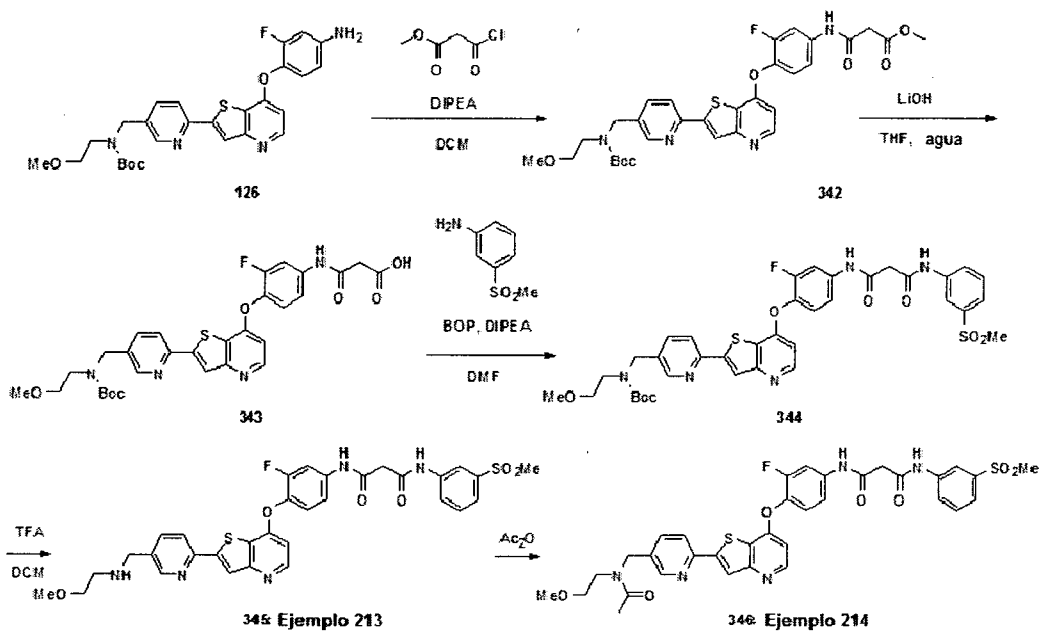
^1H RMN (DMSO- d_6) δ (ppm) 1H: 8.73 (s, 1H); 8.57–8.51 (m, 2H); 8.36 (s, 0.3H); 8.32 (s, 0.7H); 8.29–8.24 (m, 1H); 7.84–7.71 (m, 2H); 7.38 (t, $J=8.8$, 1H); 7.21 (d, $J=8.3$, 1H); 6.66–6.64 (m, 1H); 6.59 (s, 1H); 4.90 (d, $J=17.6$, 0.3H); 4.73 (d, $J=15.6$, 0.7H); 4.64 (d, $J=17.1$, 0.3H); 4.53 (d, $J=15.6$, 0.7H); 3.73–3.39 (m, 5H); 3.25 (s, 2.2H); 3.22 (s, 1.1H); 2.58–2.52 (m, 1H); 1.80–1.70 (m, 1H); 0.89–0.84 (m, 6H); 0.68–0.64 (m, 2H); 0.45–0.41 (m, 2H).

LREM: (M+H) 607.5.

10

ESQUEMA 25

15



20

135

EJEMPLO 213 Y 214

N¹-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-(3-metilsulfonil)fenil)malonamida (345 y N¹-(3-fluoro-4-(2-(5-((N-(2-metoxietil)acetamida)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-(3-metilsulfonil)fenil)malonamida (346)

Etapa 1: 3-(4-(2-(5-(terc-butoxicarbonil(2-metoxietil)amino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de metilo (342)

A una solución del compuesto 126 (480 mg, 0.915 mmol) y DIPEA (479 µl, 2.74 mmol) en DCM (9 ml) a temperatura ambiente se añade cloruro de metilo (196 µl, 1.83 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añade y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran. El residuo se purifica vía Biotage (gradiente lineal 0-20% metanol/diclorometano; columna Snap 50 g) para producir el compuesto 342 (540 mg, 0.86 mmol, 94% de rendimiento) como un aceite amarillo.

EM (m/z): 625.5 (M+H).

136

Etapa 2 ácido 3-(4-(2-(5-((terc-
butoxicarbonil)amino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-
7-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (343)

A una solución del compuesto 342 (540 mg, 0.864
5 mmol) en THF (12 ml) y agua (6 ml) se añade monohidrato de
LiOH ((363 mg, 8.64 mmol). La mezcla se agita 48 horas a
temperatura ambiente y THF se remueve bajo presión reducida.
La mezcla se agita 48 horas a temperatura ambiente y THF se
remueve bajo presión reducida. La solución acuosa se diluye
10 con agua (10 ml) y se acidifica a pH 4 usando HCl 1N. La
suspensión se filtra y el precipitado se seca bajo alto vacío
para producir el compuesto 343 (485 mg, 0.79 mmol, 92% de
rendimiento) como un sólido beige.

EM (m/z): 611.5 (M+H).

15

Etapa 3 y 4 N¹-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-
metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-
iloxi)fenil)-N³-(3-(metilsulfonil)fenil)malonamida (345)

A una solución del compuesto 343 (120 mg, 0.197
20 mmol), clorhidrato 3-metilsulfonilanilina (82 mg, 0.393 mmol)
y DIPEA (172 µl, 0.983 mmol) en DMF (4 ml) se añade reactivo
BOP (261 ml, 0.59 mmol) y la mezcla se agita a temperatura
ambiente durante 18 horas. Una solución acuosa saturada de
cloruro de amonio se añade y la fase acuosa se extrae dos
25 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos

137

combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica vía Biotage (gradiente lineal 0-20%, metanol/diclorometano; columna Snap 25 g) para producir el
5 compuesto 344 como sólido amarillo (no caracterizado) que se disuelve en DCM (10 ml) y se trata con TFA (4.5 ml, 59 mmol). La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se remueve bajo presión reducida, el residuo se diluye con acetato de etilo y la capa orgánica se extrae con
10 NaOH 1N. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se concentran. El residuo se purifica vía Biotage (gradiente lineal 0-30%, metanol/diclorometano; columna Snap 50 g) para producir el compuesto 345 (39 mg, 0.059 mmol, 29.9% de rendimiento) como
15 un sólido beige.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.65 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.51 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 9.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 5.2, 0.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.41 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.66 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H).

EM (m/z): 664.5 (M+H).

138

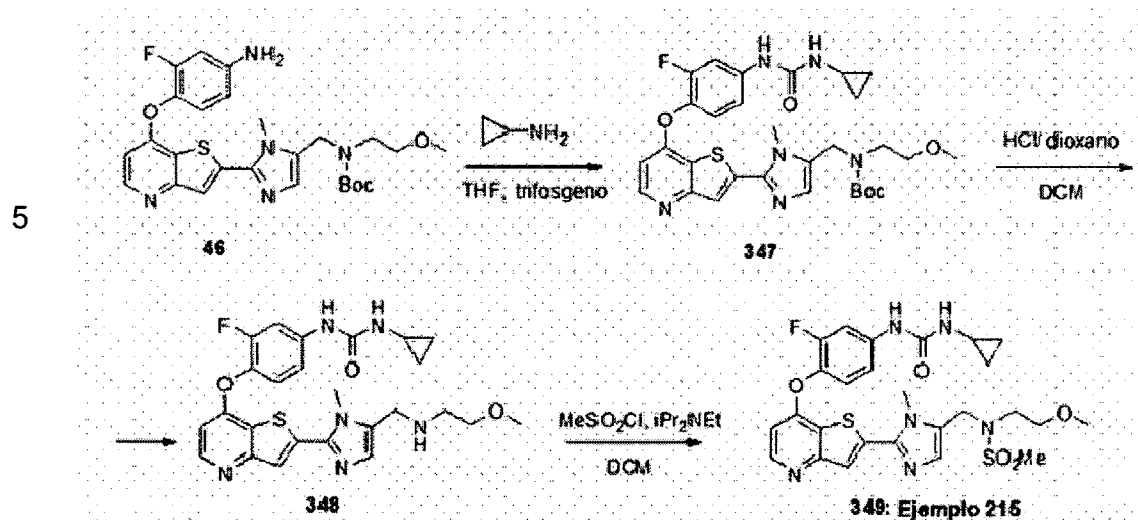
Etapa 5 N¹-(3-fluoro-4-(2-(5-(N-(2-metoxietil)acetamido)metil)piridin-2-il)tienol[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-(3-(metilsulfonil)fenil)malonamida (346)

Una solución del compuesto 345 (18.5 mg, 0.028 mmol) en anhídrido acético (1.31 ml, 13.9 mmol) se agita a temperatura ambiente durante 60 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida y el residuo se tritura con agua durante 3 horas. La suspensión sólida se filtra, el precipitado se enjuaga con agua y se seca bajo alto vacío para producir el compuesto 346 (6.4 mg, 9.07 μ mol, 32.5%) como un sólido beige.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): mezcla rotámeros, 10.64 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.55-8.49 (m, 2H), 8.38-8.21 (m, 3H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.78 (td, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 6.71-6.67 (m, 1H), 4.71 y 4.59 (2s, 2H), 3.58-3.23 (m, 14H), 3.21 (s, 3H), 2.13 and 2.05 (2s, 3H).

EM (m/z): 706.5 (M+H).

139

ESQUEMA 26

N-((2-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-N-(2-metoxietil)metanosulfonamido (349)

15 Etapa 1: (2-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (347)

20 A una solución de la anilina 46 (400 mg, 0.758 mmol) se añade trifosgeno (1125 mg, 5 eq, 3.79 mmol) e iPr_2NEt (490 mg, 5 eq. 3.79 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añade ciclopropilamina (6103 mg, 141 eq. 107 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentra después se diluye con DCM y se lava con

25 agua. La fase orgánica se colecta, se seca sobre Na_2SO_4 , se

140

filtra y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (eluyente 20% de MeOH en EtOAc) para producir el compuesto deseado 347 como un aceite amarillo (426 mg, 92% de rendimiento).

5 EM (m/z) = 611.4 (M+H)

Etapa 2: 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil urea (348)

10 A una solución de 347 (426 mg, 0.698 mmol) en DCM (10 ml) se añade HCl en dioxano (0.7 ml, 4.01 eq., 2.80 mmol, 4M en dioxano) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluye con agua y NaHCO₃ sólido se añade. La mezcla de reacción se extrae bien
15 con EtOAc después la fase orgánica se colecta, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (eluyente: 25% de MeOH en EtOAc a 50% de MeOH en EtOAc) para producir el compuesto deseado 348 como un polvo amarillo (211 mg, 59% de
20 rendimiento).

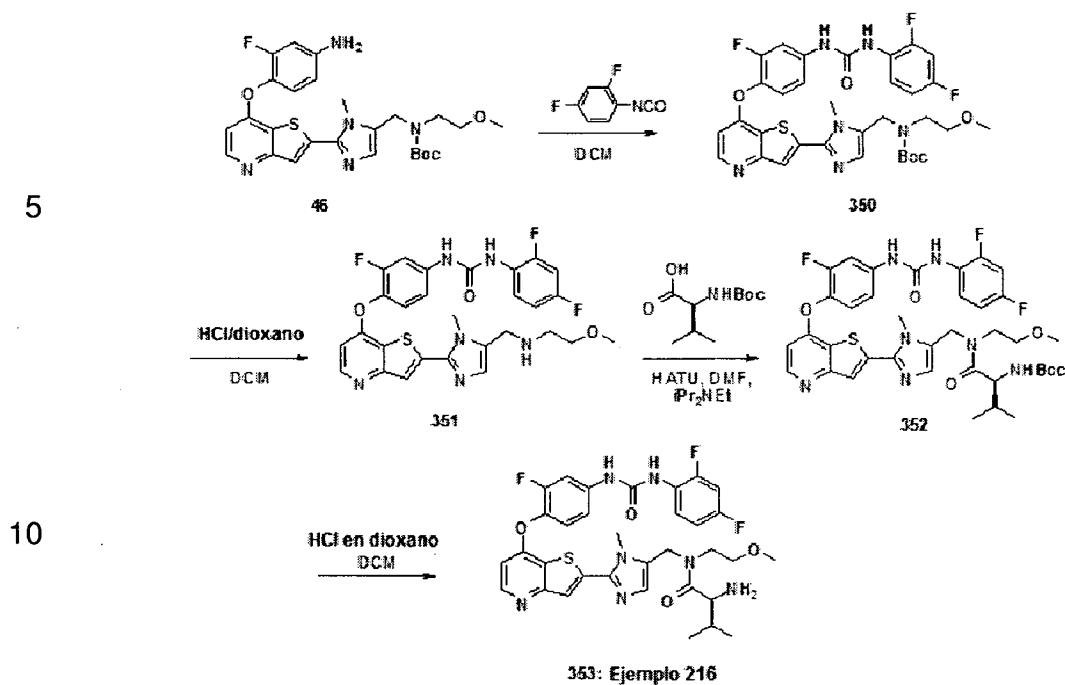
EM (m/z) = 511.4 (M+H).

Etapa 3: N-((2-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-N-(2-metoxietil)metanosulfonamido (349)

A una suspensión de la amina 348 (61 mg, 0.119 mmol) en DCM (5 ml) se añade cloruro de metanosulfonilo (20.53 mg, 1.5 eq., 0.179 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (46.3 mg, 3 eq., 0.358 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluye con EtOAc después se lava con solución NH_4Cl saturada, solución de NaHCO_3 saturada y salmuera. La fase orgánica se colecta, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (eluyente al 25% de MeOH en EtOAc) para producir el compuesto deseado 349 como un sólido amarillo pálido (34 mg, 48%).

^1H RMN (d_6 DMSO) 8.27 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 5.48$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.95 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.24 (d, $J = 5.48$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.12 (m, 3H), 0.23 (m, 2H), 0.00 (s, 2H).

142

ESQUEMA 27

15 Etapa 1: (2-(7-(4-(3-(2,4-difluorofenil)ureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (350)

20 A una solución de anilina 46 (500 mg, 0.948 mmol) en DCM (10 ml) se añade 2,4-difluoro-1-isocianatobenceno (441 mg, 3 eq., 2.84 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentra y se purifica vía cromatografía de columna (eluyente 10% de MeOH en EtOAc) para producir 350 (600 mg, 93%) como un sólido blanco.

$$\text{EM (m/z)} = 683.7 \text{ (M+H)}$$

25

143

Etapa 2: 1-(2,4-difluorofenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-
((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-
il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea (351)

A una solución de 350 (600 mg, 0.879 mmol) en DCM
5 (15 ml) se añade HCl en dioxano (2 ml, 7.17 eq., 8 mmol, 4M
en dioxano) y la mezcla de reacción se agita a temperatura
ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluye con agua y
NaHCO₃ sólido se añade. La mezcla de reacción se extrae con
EtOAc después la fase orgánica se colecta, se seca sobre
10 Na₂SO₄, se filtra y se concentra. La trituración del residuo
con EtOAc produce el compuesto deseado 351 como un sólido
blancuzco (314 mg, 61% de rendimiento).

¹H RMN (d₆-DMSO): 10.90 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.50
(d, J = 5.48 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (m,
15 1H), 7.41 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 6.68 (d,
J = 5.28 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (m, 2H),
3.27 (s, 3H), 3.13 (m, 2H).

Etapa 3: 1-(((2-(7-(4-(3-(2,4-
20 difluorofenil)ureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-
il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)(2-metoxietil)amino)-3-
metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (352)

A una solución del compuesto 351 (280 mg, 0.481
mmol) en DMF (10 ml) se añade ácido (S)-2-(terc-
25 butoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (209 mg, 2 eq., 0.961

144

mmol), iPr_2NEt (0.252 ml, 3 eq., 1.442 mmol) y HATU (365 mg, 2 eq., 0.961 mmol) y la mezcla de reacción se agita toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con agua, solución saturada de $NaHCO_3$ después salmuera. La

5 fase orgánica se colecta, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra después se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna (eluyente 20% de MeOH en EtOAc) produce el compuesto deseado 352 como un sólido blancuzco (200 mg, 53% de rendimiento).

10 EM (m/z) = 782.7 (M+H).

Etapa 4: (S)-2-amino-N-((2-(7-(4-(3-(2,4-difluorofenil)ureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-N-(2-metoxietil)-3-

15 metilbutanamida (353)

A una suspensión del compuesto 352 (200 mg, 0.256 mmol) en DCM (10 ml) se añade HCl en dioxano (0.7 ml, 10.95 eq., 2.80 mmol, 4M en dioxano) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se

20 diluye con agua y $NaHCO_3$ se añade. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc después la fase orgánica se colecta, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. La purifica del residuo mediante cromatografía de columna (eluyente 30% de MeOH en EtOAc) produce el compuesto deseado 353 como un polvo

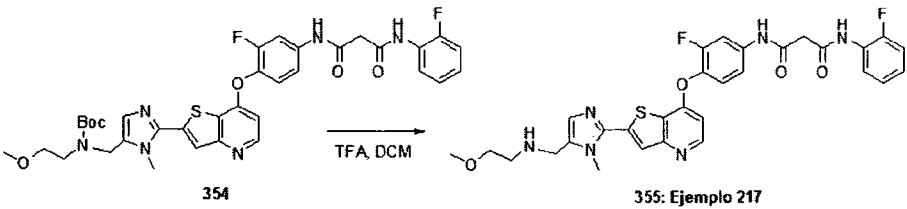
25 amarillo pálido (155 mg, 89% de rendimiento).

145

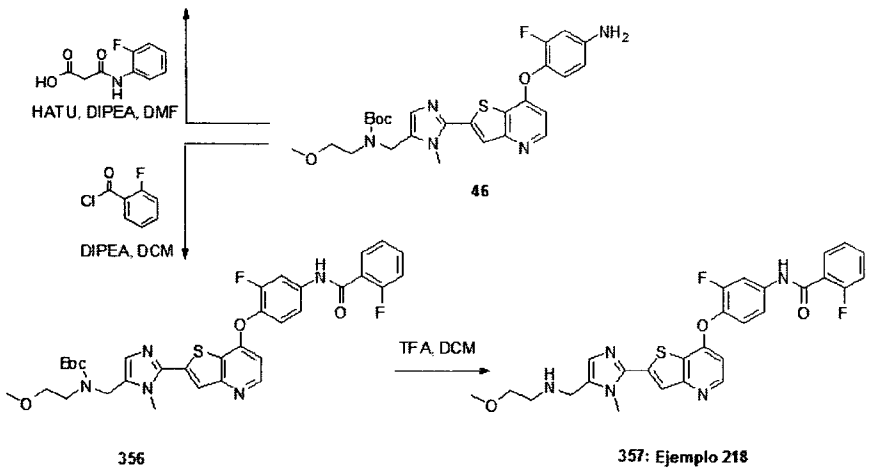
¹H RMN (d6-DMSO) 9.36 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.41 (t, J = 8.99 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.65 (d, J = 5.09 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 15.65 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 15.65 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.39-3.295 (m, 6H), 1.71 (m, 2H), 0.81 (m, 6H).

ESQUEMA 28

10



15



20

146

EJEMPLO 217

N1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N3-(2-fluorofenil)malonamida (355)

5

Etapla 1: (2-(7-(2-fluoro-4-(3-(2-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato (354)

A la solución de anilina 46 (300 mg, 0.569 mmol),
 10 ácido 2 (224 mg, 1.137 mmol), y DIPEA (0.397 ml, 2.274 mmol) en DMF (15 ml) se añade HATU (540 mg, 1.422 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, después se divide entre acetato de etilo y agua; la capa orgánica se colecta, se lava con agua, NaOH 1M, y salmuera,
 15 se seca (Na₂SO₄) después se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante Biotage (eluyente 1-30% de MeOH/EA, columna de siliciclo 12 g) para proporcionar 354 (230 mg, 0.325 mmol, 57.2 % de rendimiento) como un sólido beige.

TLC: R_f = 0.35 (eluyente 10% de MeOH/EtOAc).

20

Etapla 2: N1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N3-(2-fluorofenil)malonamida (355)

A una solución de 354 (230 mg, 0.325 mmol) en DCM
 25 (3 ml) se añade TFA (0.5 ml). La mezcla de reacción se agita

147

a temperatura ambiente toda la noche después se concentra. El residuo se divide entre EtOAc y solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se colecta, se seca y se concentra. El residuo se purifica vía Biotage (0-50% de MeOH/EA; 10 g de column 5 SNAP) para producir el residuo rojizo que se purifica nuevamente mediante cromatografía de columna (eluyente MeOH/EA, 20-25%) para proporcionar un sólido amarillo que se tritura con éter para producir el compuesto del título 355 (80 mg, 0.132 mmol, 40.5% de rendimiento) como un sólido 10 blancuzco.

HRMN (dmsO) d(ppm) 1H:10.53(s, 1H), 10.01(s, 1H), 8.47(d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 7.95(m, 1H), 7.85-7.81(m, 2H), 7.46(t, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.39(d, 1H, $J=10.9\text{Hz}$), 7.15-7.09(m, 2H), 6.91(s, 1H), 6.65(d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 3.81(s, 3H), 3.72(s, 2H), 15 3.58(s, 2H), 3.35(t, 2H, $J=5.6\text{Hz}$), 3.20(s, 3H), 2.64(t, 2H, $J=5.6\text{Hz}$).

EM: 607.2 (MH)+.

149

Etapas 2: 2-fluoro-N-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)benzamida (357)

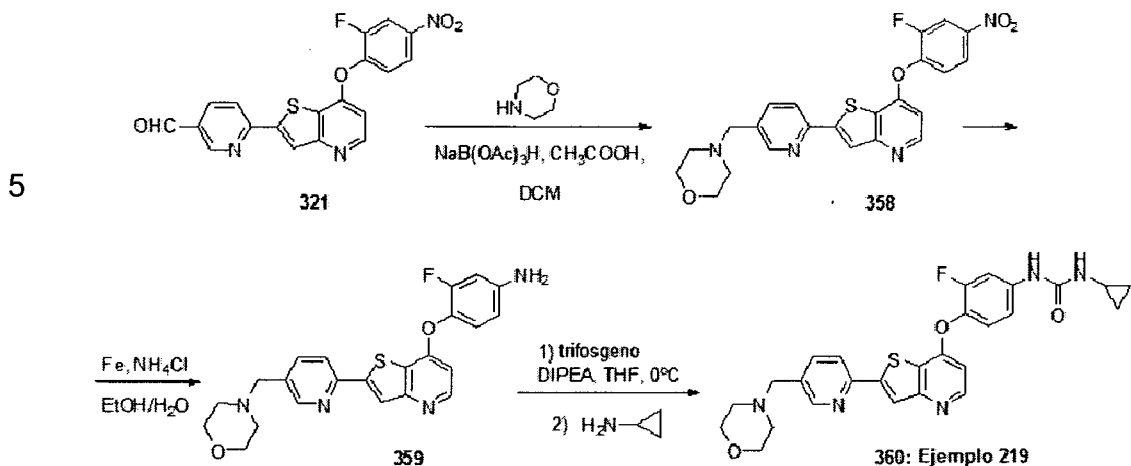
A una solución de 356 (400 mg, 0.616 mmol) y TFA (0.047 ml, 0.616 mmol) en DCM (15 ml) se añade toda la noche a temperatura ambiente después se concentra. El residuo se divide entre EtOAc y solución saturada de NaHCO₃. El producto se encuentra en ambas capas. Las capas se combinan y se concentran. El residuo se extrae con MeOH y sólido inorgánico se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se purifica usando Biotage (eluyente MeOH/EtOAc, 10-50%, columna de siliciclo de 25 g) para proveer un sólido que se tritura con una mezcla de EtOAc/éter para producir 358 (40 mg, 0.073 mmol, 11.82% de rendimiento) como un sólido blanco.

HRMN: (dmso) d (ppm) 1H:10.77(s, 1H), 8.51(d, 1H, J=5.5Hz), 7.94-7.91(m, 2H), 7.68-7.63(m, 1H), 7.60-7.56(m, 2H), 7.49(t, 1H, J=8.8Hz), 7.36-7.30(m, 2H), 7.15(s, 1H), 6.70(d, 1H, J=5.5Hz), 4.13(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.51(t, 2H, J=5.3Hz), 3.26(s, 3H), 3.01(m, 2H).

EM: 550 (MH)+

150

ESQUEMA 29



10

EJEMPLO 219

1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea (360)

15

Etapa 1: 4-((6-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)morfolina (358)

20

25

A una suspensión de carbaldeído 321 (0.5 g, 1.265 mmol) en DCM (12.65 ml) se añade morfolina (0.220 ml, 2.53 mmol) y ácido acético (0.145 ml, 2.53 mmol) y la mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente antes de que se añada borohidruro de triacetoxi de sodio (0.804 g, 3.79 mmol). La agitación se continúa toda la noche. La mezcla después se divide entre DCM y NaOH 1N. Las fases se separan, la capa orgánica se colecta, se seca sobre sulfato de sodio y

151

se concentra. El residuo se purifica vía Biotage (gradiente lineal 0-20%, MeOH/EtOAc; columna SNAP 10g) para producir el compuesto del título 358 (341 mg, 0.731 mmol, 57.8% de rendimiento) como un sólido beige.

5 EM: 467 (MH)⁺

Etapa 2: 3-fluoro-4-(2-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)anilina (359)

Una mezcla del compuesto nitro 358 (432 mg, 0.926 mmol), polvo de hierro (440 mg, 7.87 mmol), y cloruro de amonio (42.6 mg, 0.796 mmol) en una mezcla de agua (3.00 ml) y etanol (6 ml) se calienta a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción después se filtra mientras se calienta a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentra y el residuo se purifica usando Biotage (eluyente: 0-20% de EtOAc/MeOH, columna SNAP 10 g) para producir la amina 359 (136 mg, 0.312 mmol, 33.6% de rendimiento) como un sólido blanco.

EM: 437 (MH)⁺.

20

Etapa 3: 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea (360)

La solución de anilina 359 (136 mg, 0.312 mmol) y DIPEA (0.218 ml, 1.246 mmol) en THF (6 ml) se enfría a 0°C, y

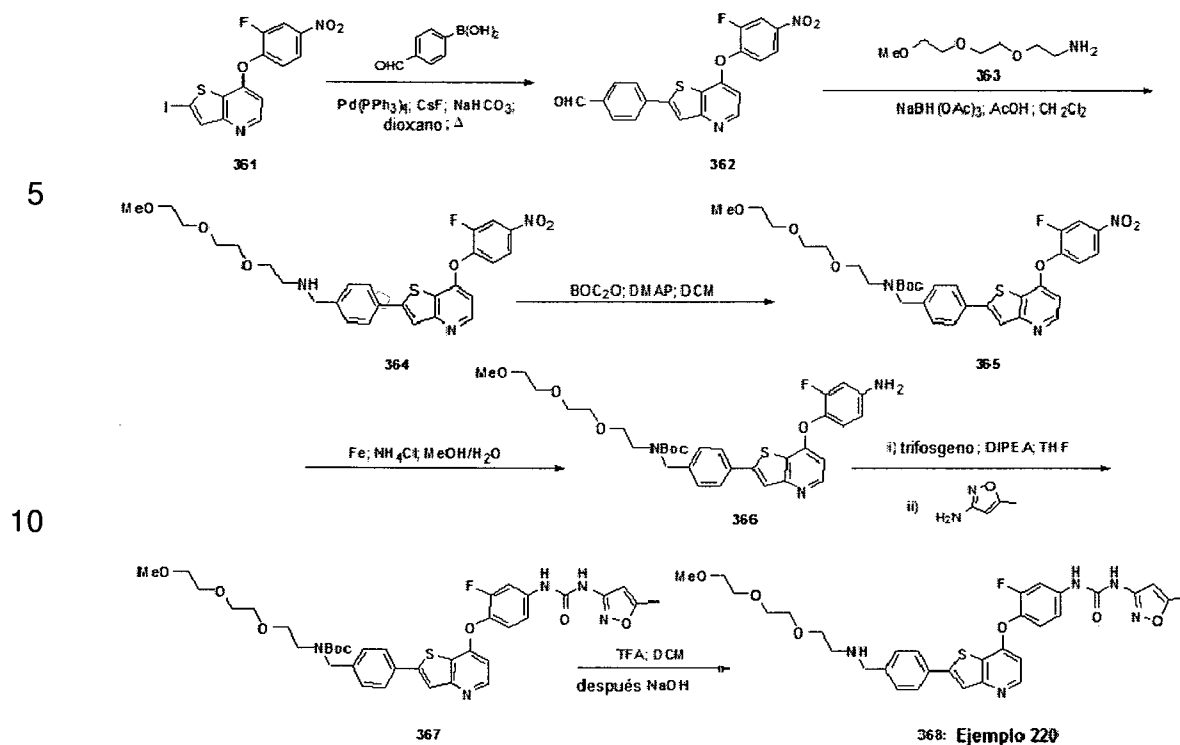
25

después trifosgeno (46.2 mg, 0.156 mmol) se añade y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 0°C seguido por la adición de ciclopropilamina (89 mg, 1.558 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas
5 adicionales después se concentra, se divide entre agua y acetato de etilo. Un sólido pegajoso se forma el cual se aísla mediante filtración por succión, se enjuaga con agua y acetato de etilo, y se seca *in vacuo*. Este material después se purifica usando Gilson (eluyente 20-95% de MeOH/H₂O, 1h)
10 para proporcionar el compuesto del título 360 (30 mg, 0.058 mmol, 18.53% de rendimiento) como un sólido blanco.

¹H:HRMN 9.16 (s, br, 1H), 8.16 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.11 (d, 1H, J=5.4Hz), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.46 (dd, 1H, J1=2.1Hz, J2= 8.2Hz), 7.34 (dd, 1H, J1=2.6Hz, J2=13.9Hz), 6.97-7.45(m, 2H), 6.84-6.81(m, 1H), 6.23(d, 1H, J=4.7Hz), 3.18(t, 4H), 3.14(s, 2H), 2.15-2.12(m, 1H), 1.98(m, 4H), 0.23-0.19(m, 2H), 0.02-0.005(m, 2H).
15

EM: 520.4 (MH)+.

153

ESQUEMA 30

15

EJEMPLO 220

1-(4-(2-(4-5,8,11-trioxa-2-azadodecifenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea (368)

20

Etapa 1: 4-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzaldehído (362)

Se disuelve yodotienopiridina 361 (US 2006/0287343) (2.10 g, 5.05 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (1.51 g, 10.1 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.29 g, 0.25 mmol) se disuelve en dioxano seco (80 ml). Se disuelve

154

fluoruro de cesio (0.92 g, 6.1 mmol) y bicarbonato de sodio (2.12 g, 25.2 mmol) en agua (5 ml cada uno) y se añade a la mezcla de reacción, que se desgasifica con una corriente de N₂, después se calienta a reflujo durante 3 horas, se enfría y se concentra. El residuo se divide entre acetato de etilo y agua, resultando en un precipitado delgado. Este se aísla por filtración por succión y se enjuaga con agua y acetato de etilo para producir 362 (1.92 g, 96%).

LREM (M+H): 395.2

10

Etapa 2: N,N-(4-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)bencil)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etanamina (364)

Una suspensión de 362 (0.90 g, 2.3 mmol), amina 363 (0.93 g, 5.7 mmol) [amina 363 se ha sintetizado de acuerdo con los procedimientos usados para la síntesis de aminas (322 (esquema 18) y 326 (esquema 20)) y ácido acético (0.26 ml, 4.6 mmol) en diclorometano (50 ml) se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después triacetoxiborohidruro de sodio (1.45 g, 6.85 mmol) se añade y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Una cantidad adicional de triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 g) después se añade, y la agitación continua durante 2 horas. La mezcla de reacción se divide entre diclorometano y HCl 1N. La fase orgánica se desecha. La fase acuosa se basifica (pH= 13) con NaOH 3M, y

155

se extrae con diclorometano. El extracto orgánico se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra para producir 364 (0.72 g, 58%) como un sólido amarillo.

LREM (M+H): 542.4.

5

Etapa 3: 4-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)bencil(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo (365)

A una solución de 364 (0.72 g, 1.3 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente se añade DMAP (0.041 g, 0.33 mmol) y Boc₂O (0.58 g, 2.7 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas después la mezcla se lava consecutivamente con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente EtOAc después 1% de MeOH en EtOAc) para producir el compuesto 365 (0.51 g, 60% de rendimiento).

LREM (M+H): 642.5

20

Etapa 4: 4-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)bencil(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)carbamato de terc-butilo (366)

A una solución de 365 (0.49 g, 0.76 mmol) en MeOH (100 ml) se añade polvo de hierro (0.43 g, 7.6 mmol) y

25

156

cloruro de amonio (0.12 g, 2.3 mmol) en agua (5 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 horas, después se enfría, se filtra a través de almohadilla celite y se concentra. El residuo se divide entre diclorometano y
5 agua; la fase orgánica se colecta, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente 2% de MeOH en EtOAc) para proporcionar 366 (0.41 g, 88% de rendimiento).

10 LREM (M+H): 612.6

Etapa 5: 4-(7-(2-fluoro-4-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)bencil(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo (367)

15 A una solución de 366 (0.15 g, 0.25 mmol) y DIPEA (0.11 ml, 0.080 g, 0.61 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C se añade trifosgeno (0.029 g, 0.098 mmol) y la solución resultante se agita durante 1 horas a 0°C. Se añade 3-amino-5-metilisoxazol (0.025 g, 0.25 mmol) se añade y la mezcla
20 se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas, después se templea con 1 ml de agua y se concentra bajo presión reducida. El residuo se divide entre acetato de etilo y agua; la fase orgánica se colecta, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto se
25 purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente:

157

2% de MeOH en EtOAc) para proporcionar 367 (0.074 g, 4% de rendimiento).

Etapa 7: 1-(4-(2-(4,5,8,11-trioxa-2-azadodecylfenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea (368)

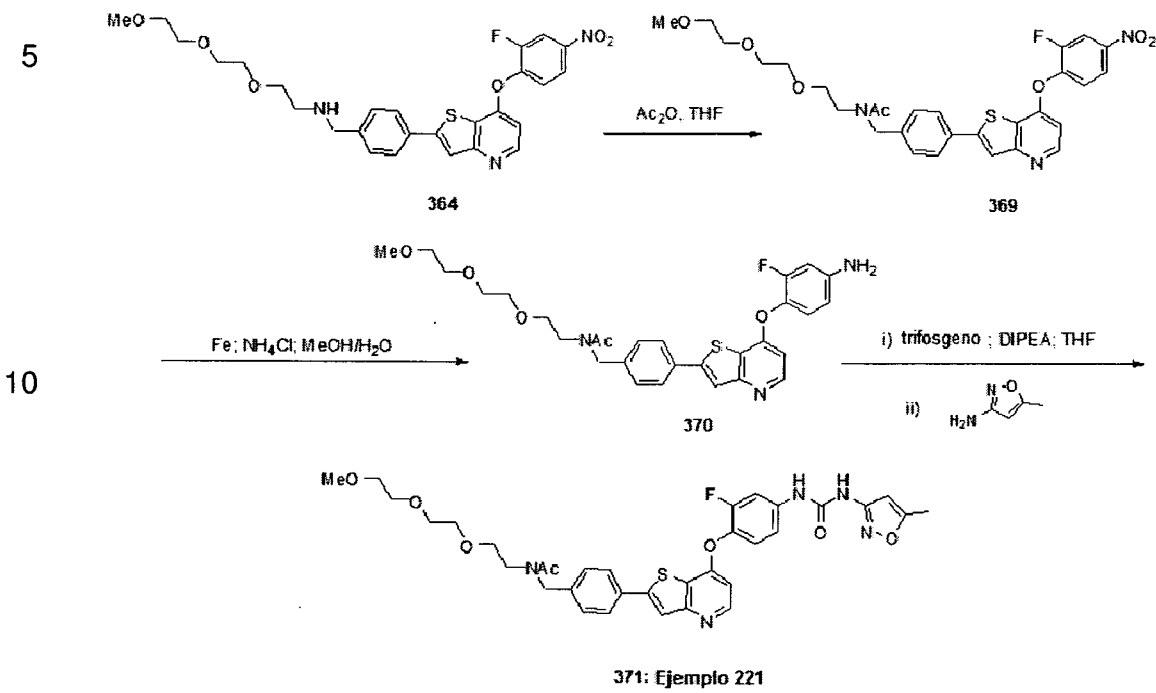
A una solución de 367 (0.074 g, 0.10 mmol) en diclorometano (50 ml) se añade ácido trifluoroacético (1.0 ml). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente después se concentra y el residuo se divide entre diclorometano y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se colecta, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa Gilson (35-75 % de MeOH/H₂O, Aquasil C₁₈, 30 min) y se liofiliza. El producto purificado (que contiene algo de ácido fórmico de HPLC) se divide entre diclorometano y NaOH 1M). La fase orgánica se colecta, se seca (MgSO₄) se filtra y se concentra para proporcionar el compuesto 368 (0.033 g, 0.052 mmol, 52% de rendimiento).

1H: 9.71 (s, 1H); 9.31 (s, 1H); 8.48 (d, J=5.5, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.82-7.79 (m, 2H); 7.73 (dd, J=13.1, 2.5, 1H) 7.46-7.41 (m, 3H); 7.28-7.26 (m, 1H); 6.60 (d, J=5.5, 1H); 6.54 (d, J=0.8, 1H); 3.75 (s, 2H); 3.51-3.45 (m, 8H); 3.41-3.35 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 2.63 (t, J=5.7, 2H); 2.35 (d, J=0.6, 3H).

158

LREM (M+H) : 636.5

ESQUEMA 31



EJEMPLO 221

N-(4-(7-(2-fluoro-4-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)bencil)-N-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)acetamida (371)

20

Etapa 1: N-(4-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)bencil)-N-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)acetamida (369)

25 A una solución de 364 (0.50 g, 0.92 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) se añade anhídrido acético (1.0

159

ml, 11 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente después se concentra. El residuo se divide entre acetato de etilo y agua; la fase orgánica se colecta, se lava con NaHCO_3 , salmuera, se seca (MgSO_4), se
 5 filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente EtOAc) que proporciona 369 (0.36 g, 67% de rendimiento).

LREM (M+H): 584.4

10 Etapa 2 N-(4-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)bencil)-N-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)acetamida (370)

A una solución de 369 (0.36 g, 0.62 mmol) en MeOH (100 ml) se añade polvo de hierro (0.68 g, 12 mmol) y cloruro
 15 de amonio (0.13 g, 2.5 mmol) en agua (5 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 horas, después se enfría a través de celite y se concentra. El residuo se divide entre diclorometano y agua; la fase orgánica se colecta, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de
 20 magnesio anhidro, se filtra y se concentra. El producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente 2% de MeOH en EtOAc) para proporcionar 370 (0.35 g, 100% de rendimiento).

LREM (M+H): 554.4

25

Etapas 3 N-(4-(7-(2-fluoro-4-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)bencil)-N-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)acetamida (371)

A una solución de 370 (0.14 g, 0.25 mmol) y DIPEA
5 (0.11 ml, 0.080 g, 0.61 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C se añade trifosgeno (0.030 g, 0.10 mmol) y la solución resultante se agita durante 0.5 horas a 0°C. Se añade 3-amino-5-metilisoxazol (0.074 g, 0.76 mmol) y la mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas,
10 después se templea con 1 ml de agua y se concentra bajo presión reducida. El residuo se divide entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se colecta, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ se filtra y se concentra. El producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (10% de MeOH
15 en EtOAc), seguido por HPLC de fase inversa Gilson (35-65% de acetonitrilo/H₂O, Aquasil C₁₈, 30 min) y liofilizado. El residuo (que contiene algo de ácido fórmico de HPLC) se divide entre diclorometano y NaOH 1M. La fase orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra para proporcionar 371
20 (65 mg, 38% de rendimiento) como una mezcla 2:1 de rotámeros por

¹H RMN. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 1H: 9.64 (s, 1H); 9.19 (s, 1H); 8.50-8.48 (m, 1H); 8.04 (s, 0.4H); 8.01 (s, 0.6H); 7.89 (d, J=8.2, 0.4H); 7.82 (d, J=8.2, 0.6H); 7.72
25 (dd, J=12.9, 2.5, 1H); 7.45 (t, J=9.2, 1H); 7.33 (d, J=8.4,

161

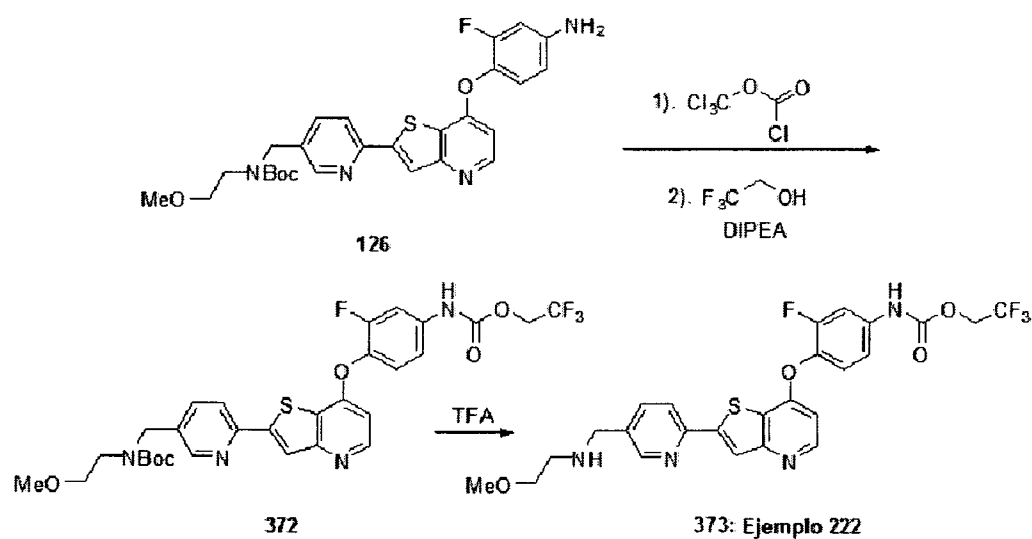
2H); 7.27-7.24 (m, 1H); 6.61-6.59 (m, 1H); 6.54 (d, J=0.8, 1H); 4.68 (s, 0.4H); 4.59 (s, 0.6H); 3.52-3.38 (m, 12H); 3.21 (s, 1.8H); 3.20 (s, 1.2H); 2.35 (d, J=0.4, 3H); 2.12 (s, 1.8H); 2.00 (1.2 H).

5

LREM (M+H): 678.8.

ESQUEMA 32

10



15

EJEMPLO 222

3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo (373)

5

Etapas 1 metilcarbamato de 4-(2-(5-((terc-butoxicarbonil(2-metoxietil)amino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilo de 2,2,2-trifluoroetilo (372)

10 Se añade difosgeno (0.017 ml, 0.143 mmol) a una solución de anilina 126 (0.15 g, 0.286 mmol) en THF (2.86 ml) y la mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añade 2,2,2-trifluoroetanol (0.042 ml, 0.572 mmol) y una solución de DIPEA (0.100 ml, 15 0.572 mmol) en THF (2.86 ml). La mezcla de reacción se agita vigorosamente toda la noche, se diluye con DCM, se lava con solución de cloruro de amonio saturado, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (Biotage, columna 20 10 Snap, gradiente: 3% de 10 CV, 3% a 5% de 2CV, y 5% de 10 CV de MeOH en DCM) que produce 372 (0.1097 g, 0.169 mmol, 59.0 % de rendimiento) como un sólido pardo ligero.

m/z: 651.4 (M+H)⁺.

25

163

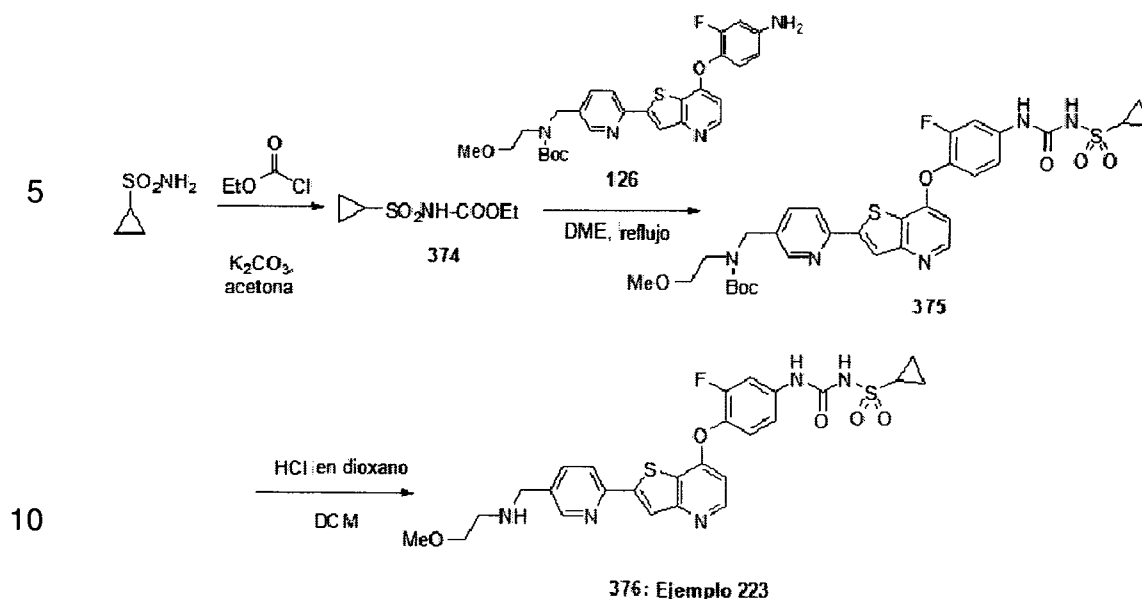
Etapa 2: 3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo (373)

- 5 A una suspensión de 372 (0.1097 g, 0.169 mmol) en DCM (1.0 ml) se añade TFA (1.0 ml, 12.98 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, el residuo se disuelve en DCM, se lava con solución de NaOH 1N,
- 10 se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión para producir 373 (0.0543 g, 0.097 mmol, 57.3% de rendimiento) como un sólido blanco.

- ¹H-RMN (DMSO-D₆, 400 MHz) 10.55 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.62 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.10Hz, 1H), 7.63 (d, J=9Hz, 1H), 7.52 (d, J=13.5Hz, 1H), 7.39 (t, J=9.0Hz, 1H), 6.66 (d, J=6.7Hz, 1H), 4.85 (q, J=9.0Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.41 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.66 (t, J=5.5Hz, 2H).

m/z: (M+H)⁺ 551.4

164

ESQUEMA 33**EJEMPLO 223**

N-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)ciclopropanosulfonamida (376)

15

Etapas 1: ciclopropilsulfonilcarbamato de etilo (374)

20

A una solución de ciclopropanosulfonamida (Li, J et al., Synlett 2006, 5, 725-728) (800 mg, 6.60 mmol) en acetona (25 ml) se añade carbonato de potasio (2.738 g, 3 eq. 19.81 mmol) y cloroformiato de etilo (1.075 g, 1.5 eq, 9.90 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vierte en agua y se hace

25

ácido (pH 1) con HCl concentrado después se extrae con EtOAc. El extracto se colecta, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna (eluyente 30% de EtOAc en hexanos) produce 374 como un aceite incoloro (800 mg, 63%).

¹H RMN (DMSO, d6) 11.47 (s, 1H), 4.10 (q, J = 10.27 Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.24 Hz, 3H), 1.039 (m, 4H).

10 Etapa 2: (6-(7-(4-(3-(ciclopropilsulfonil)ureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (375)

A una solución de la amina 126 (500 mg, 0.953 mmol) en DME (4 ml) se añade el carbamato 374 (460 mg, 2.5 eq. 2.383 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 120°C durante 1 día. La mezcla se enfría a temperatura ambiente se diluye con EtOAc y agua y la fase orgánica se colecta, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna (eluyente de EtOAc a 50% de acetona en EtOAc) produce 375 como un aceite pardo (130 mg, 55%).

EM (m/z) = 672.5 (M+H)

166

Etapa 3: N-(3-fluoro-4-(2-(5-(82-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)ciclopropanosulfonamido (376)

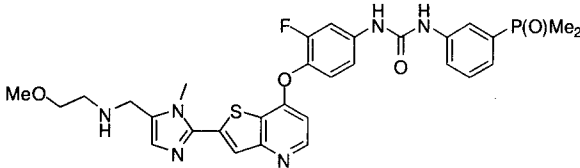
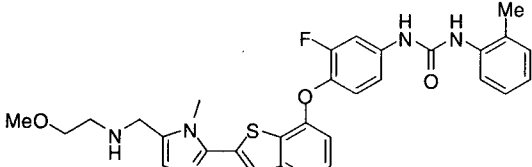
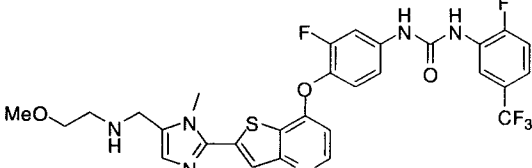
A una solución de 375 (140 mg, 0.208 mmol) en DCM
 5 (5 ml) se añade HCl en dioxano (0.5 ml, 2 mmol, 9.6 eq. 4M en dioxano) y la mezcla de reacción se agita durante 4 horas. La mezcla se diluye con EtOAc, se hace básica con solución NaHCO₃ y se extrae con EtOAc/acetona. La fase orgánica se colecta y se desecha. La fase acuosa se concentra y el residuo se
 10 suspende en una mezcla de DCM y acetona. La fase de solución se colecta, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra para producir 376 como un sólido beige después de la trituration adicional con Et₂O (rendimiento 8 mg al 7%).

¹H RMN (DMSO-d₆): 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47
 15 (d, J = 5.28, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.02 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.59 (d, J = 5.28 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 0.65 (m, 2H).

LREM (ESI): (calculado) 571.64 (encontrado) 572.58
 20 (MH)+.

Compuestos adicionales de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos en el cuadro 2.

CUADRO 2

Com	Ej.	Estructura	Caracterización
377	224	 1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1H:8.50(d, 1H, J=5.5Hz), 7.87(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.74(dd, 1H, J1=2.4Hz, J2=13.3Hz), 7.62(m, 1H), 7.44-7.26(m, 4H), 6.93(s, 1H), 6.66(d, 1H, J=5.5Hz), 3.89(s, 3H), 3.74(m, 2H), 3.38(t, 2H, J=5.6Hz), 3.22(s, 3H), 2.66(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.62(d, 6H, J=13.3Hz). LREM(ESI): (calc.) 622.2 (encont.) 623.5 (MH)+
378	225	 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-o-tolilurea	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1H: 9.37 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 6.64 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.48 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H) LREM(ESI): (calc.) 560.64 (encont.) 561.5 (MH)+
379	226	 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.56(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.55(d, 1H, J=7.3Hz), 8.48(d, 1H, J=5.3Hz), 7.85(s, 1H), 7.73(dd, J1=13.1Hz, J2=2.3Hz), 7.50-7.21(m, 3H), 7.22(d, 1H, J=8.8Hz), 6.92(s, 1H), 6.64(d, 1H, J=5.5Hz), 3.87(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.36(t, 2H, J=5.7Hz), 2.65(t, 2H, J=5.7Hz), 2.02(s, br, 1H). LREM(ESI): (calc.) 632.2 (encont.) 633.5 (MH)+

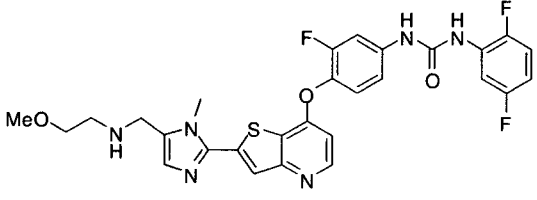
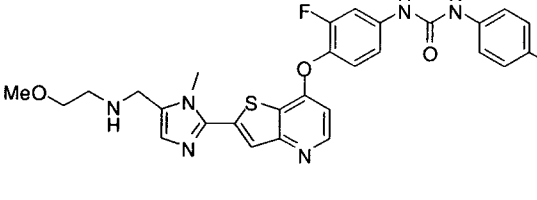
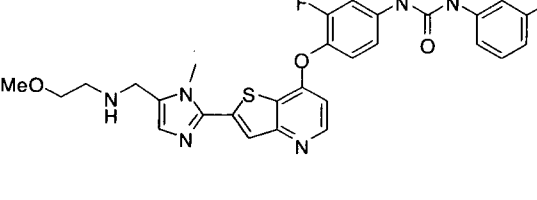
5

10

15

20

25

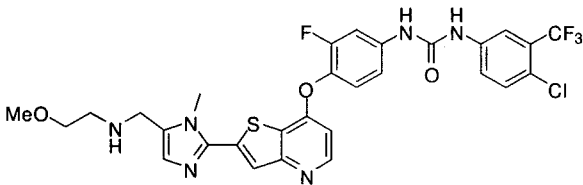
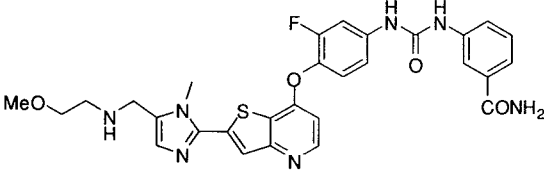
380	227	 1-(2,5-difluorofenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.55 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.42 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.64 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.36 (t, J = 5.67 hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.64 (t, J = 5.67 Hz, 2H). LREM(ESI): (calc.) 582.60 (encont.) 583.5 (MH)+
381	228	 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(4-metoxifenil)urea	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.96 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.85 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J1=2.3Hz, J2=13.3Hz), 7.38 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85-6.83 (m, 2H), 6.63 (d, 1H, J=5.3Hz), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.36 (t, 2H, J=5.6Hz), 3.19 (s, 3H), 2.65 (t, 2H, J=5.5Hz). LREM(ESI): (calc.) 576.2 (encont.) 577.5 (MH)+
382	229	 1-(3-bromofenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.15 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.28 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.41 (t, J = 8.99 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.64 (d, J = 5.28 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.375 (t, J = 5.48 hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.69 (t, J = 5.48 Hz, 2H) LREM(ESI): (calc.) 625.51 (encont.) 625.4/627.4 (MH)+

5

10

15

20

383	230		¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.35 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.99 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.63 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.35 (t, J = 5.67 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.64 (t, J = 5.67 Hz, 2H) LREM(ESI): (calc.) 649.06 (encont.) 649.5 (M)+
384	231		¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.16 (s, br, 1H), 9.94 (s, br, 1H), 8.52 (d, 1H, J=5.4Hz), 7.98-7.90 (m, 3H), 7.81 (dd, 1H, J1=2.5Hz, J2=13.2Hz), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.69 (d, 1H, J=5.4Hz), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.40 (t, 2H, J=5.4Hz), 3.35 (s, 3H), 2.69 (t, 2H, J=5.2Hz), 1.81 (s, 1H). LREM(ESI): (calc.) 589.2 (encont.) 590.5 (MH)+

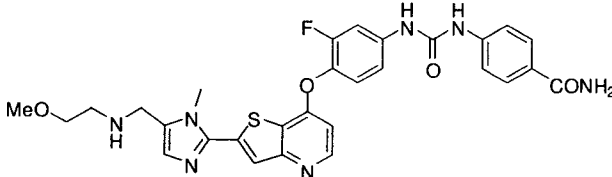
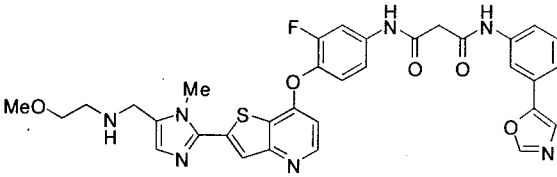
170

5

10

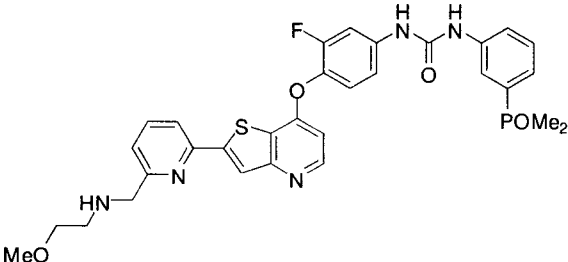
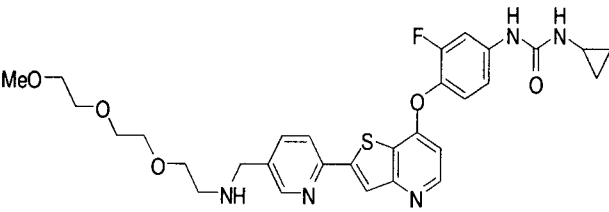
15

20

385	232	 4-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)ureido)benzamida	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.16 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.99 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.64 (d, J = 5.28 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.36 (t, J = 5.67 Hz, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.67 Hz, 2H) LREM(ESI): (calc.) 589.64 (encont.) 590.4 (MH)+
386	233	 N1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N3-(3-(oxazol-5-il)fenil)malonamida	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.55 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 6.65 (d, J = 5.28 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.34 (t, J = 6.26 Hz, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.67 Hz, 2H). LREM(ESI): (calc.) 655.70 (encont.) 656.6 (MH)+

Compuestos adicionales de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos en el cuadro 3

CUADRO 3

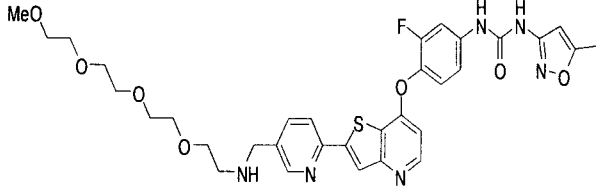
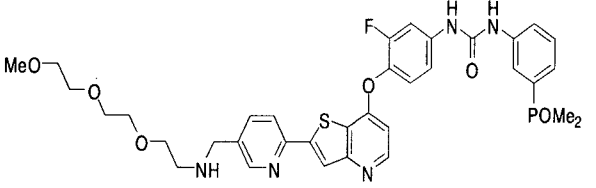
Com	Ej.	Estructura	Caracterización
387	234	 1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.10 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.89 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.84 (d, 1H, J=12.7 Hz), 7.74 (dd, 1H, J=2.6 Hz, J=13.3 Hz), 7.62 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.62 (d, 1H, J=5.7 Hz), 3.85 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.72 (t, 2H, J=5.5 Hz), 1.64 (s, 3H), 1.60 (s, 3H) LREM(ESI): (calc.) 619.2 (encont.) 620.4 (MH)+
388	235	 1-(4-(2-(5-5,8,11-trioxa-2-azadodecilpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilurea	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.80 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.0, 1H); 7.89 (dd, J=8.0, 1.5, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.2, 1H); 7.38 (t, J=9.0, 1H); 7.20 (d, J=8.2, 1H); 6.67 (d, J=2.7, 1H); 6.64 (d, J=5.5, 1H); 3.78 (s, 2H); 3.56-45 (m, 12H); 3.41 (t, J=5.7, 2H); 3.21 (s, 3H); 2.66 (d, J=5.7, 2H); 2.58-2.51 (m, 1H); 0.66-0.62 (m, 2H); 0.44-0.41 (m, 2H). LREM(ESI): (calc.) 595.7 (encont.) 596.4 (MH)+

5

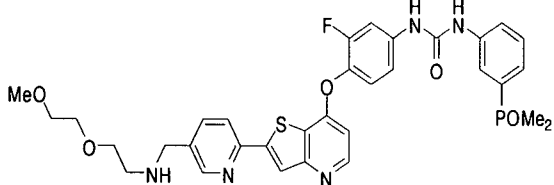
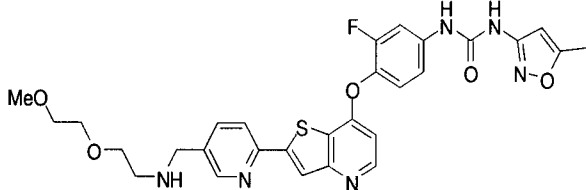
10

15

20

389	236	 1-(4-(2-(5-5,8,11,14-tetraoxa-2-azapentadecilpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.66 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.52 (d, J=5.3, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.0, 1H); 7.90 (dd, J=8.2, 2.2, 1H); 7.74 (dd, J=13.1, 2.5, 1H); 7.47 (t, J=9.0, 1H); 7.30-7.26 (m, 1H); 6.66 (d, J=5.9, 1H); 6.56 (d, J=0.9, 1H); 3.78 (s, 2H); 3.52-3.47 (m, 12H); 3.40-3.36 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 2.65 (t, J=5.7, 2H); 2.37 (s, 3H). LREM(ESI): (calc.) 680.8 (encont.) 681.6 (MH)+
390	237	 1-(4-(2-(5-5,8,11-trioxa-2-azadodecylpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(3-(dimetilfosforil)fenil)urea	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.16 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 10.8, 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.53-3.46 (m, 8H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 13.2 Hz, 6H). LREM(ESI): (calc.) 707.23 (encont.) 708.7 (MH)+

25

391	238	 1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-(2-metoxietoxi)etilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.12 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 10.8, 7.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.52-3.40 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 2.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 13.2 Hz, 6H). LREM(ESI): (calc.) 663.21 (encont.) 664.4 (MH)+
392	239	 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-(2-metoxietoxi)etilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.64 (s, 1H), 9.23 (bs, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 13.0, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.53-3.40 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 2.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). LREM(ESI): (calc.) 592.19 (encont.) 593.5 (MH)+

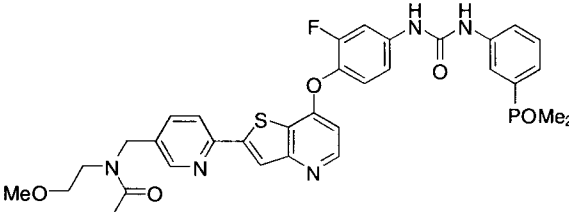
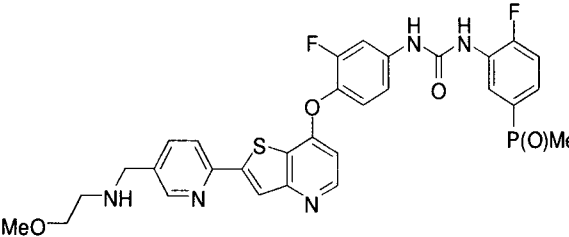
5

10

15

20

25

393	240	 N-((6-(7-(4-(3-(3-(dimetilfosforil)fenil)ureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-(2-metoxietil)acetamida	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): (mezcla de rotameros) 9.22 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.56-8.48 (m, 2H), 8.38-8.32 (2s, 1H), 8.29 i 8.23 (2d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.29 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.70-6.65 (m, 1H), 7.71 y 4.59 (2s, 2H), 3.54-3.36 (m, 4H), 3.24 y 3.21 (2s, 3H), 2.13 y 2.05 (2s, 3H), 1.64 (d, J = 13.6 Hz, 6H). LREM(ESI): (calc.) 661.19 (encont) 662.6 (MH)+
394	241	 1-(5-(dimetilfosforil)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	¹H RMN (MeOH-d₄) δ (ppm): dos NH urea se extrañan, 8.73 (s, 1H), 8.62 (ddd, J = 12.9, 7.7, 1.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.34 (bs, 1H, sal formiato), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 12.9, 2.3 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.70 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.30 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 13.5 Hz, 6H), un NH se pierde. LREM(ESI): (calc.) 637.64 (encont) 638.5 (MH)+

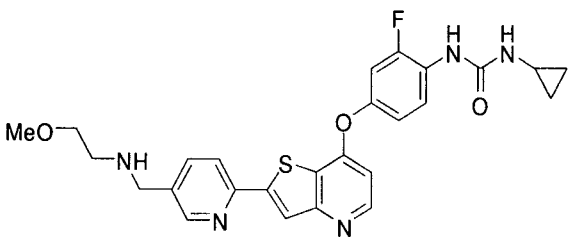
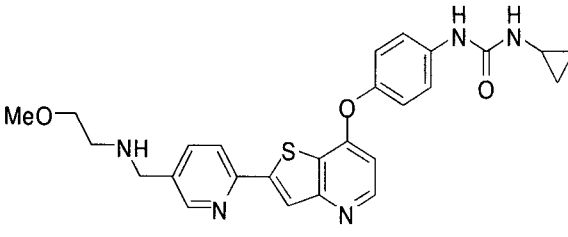
175

5

10

15

20

395	242	 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.56 (s, 1H); 8.52 (d, J=8.5, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.25-8.18 (m, 2H); 7.89 (dd, J=8.0, 2.1, 1H); 7.34 (dd, J=11.7, 2.5, 1H); 7.09 (dd, J=8.8, 1.8, 1H); 6.82 (d, J=2.7, 1H); 6.69 (d, J=5.5, 1H); 3.77 (s, 2H); 3.41 (t, J=5.7, 2H); 3.24 (s, 3H); 2.65 (t, J=5.7, 2H); 2.56 (septeto, J=3.3, 1H); 0.67-0.62 (m, 2H); 0.43-0.40 (m, 2H). LREM(ESI): (calc.) 507.6 (encont.) 508.4 (MH)+
396	243	 1-ciclopropil-3-(4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.59 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.56 (bs, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.26 (bs, 1H), 0.68-0.60 (m, 2H), 0.44-0.39 (m, 2H). LREM(ESI): (calc.) 489.18 (encont) 490.5 (MH)+

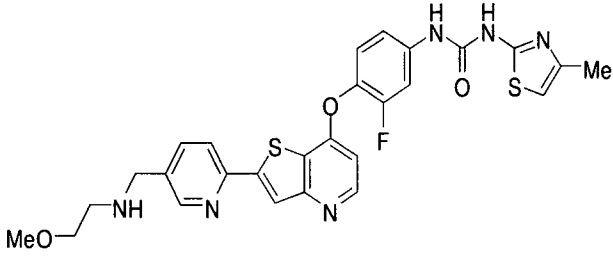
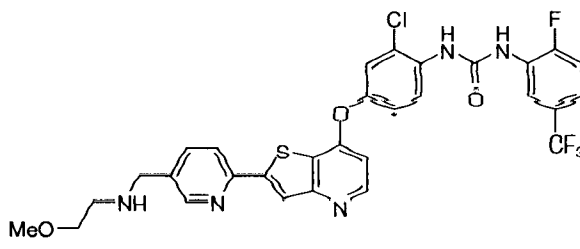
5

10

15

20

25

397	244	 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(4-metiltiazol-2-il)urea	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.40 (s, 1H), un NH urea se pierde, 8.58 (bs, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 13.0, 2.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (bd, J = 10.3, 1H), 6.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), un C2 es marcado con agua, 3.25 (s, 3H), 2.69 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), un NH se pierde. LREM(ESI): (calc.) 564.65 (encont.) 565.4 (MH)+
398	245	 1-(2-cloro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.7 (d, J=2.6Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.65 (dd, J=2.1Hz, J=7.3Hz, 1H), 8.56 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.54 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.89 (dd, J=2.1Hz, J=8.2Hz, 1H), 7.6 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.5Hz, J=10.6Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.32 (dd, J=2.6Hz, J=9.1Hz, 1H), 6.74 (d, J=5.5Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.8Hz, 2H) m/z: (M+2)+2 /2 323.7 (100%), (MH)+ 646.5 (32%)

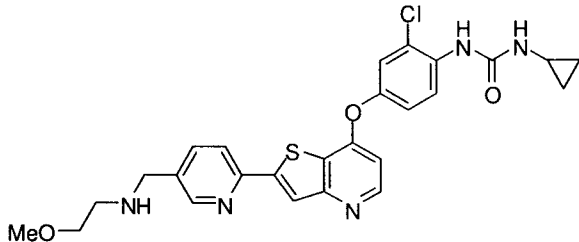
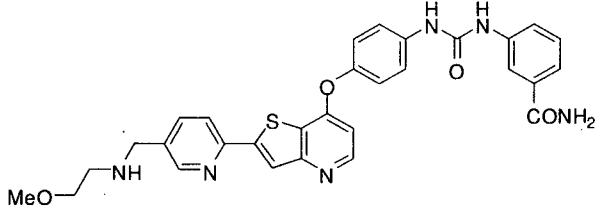
5

10

15

20

25

399	246	 1-(2-cloro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-ciclopropilurea	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.56 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (dd, J=2.1Hz, J=8.3Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.25 (dd, J=2.9Hz, J=9.2Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.69 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.40 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.59-2.55 (m, 1H), 0.67-0.66 (m, 2H), 0.44-0.42 (m, 2H) m/z: (M+2)+ 2 / 262.7 (100%), 263.5 (42%); (M+1)+ 524.4 (50%), 526.4 (20%)
400	247	 3-(3-(4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)ureido)benzamida	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 3H), 7.65 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.42 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H). LREM(ESI): (calc.) 568.19 (encont.) 569.5 (MH)+

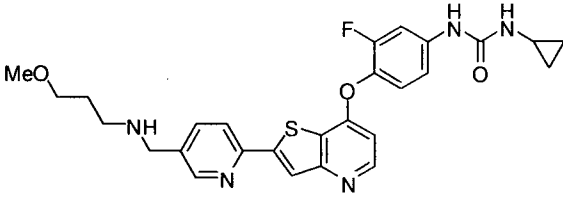
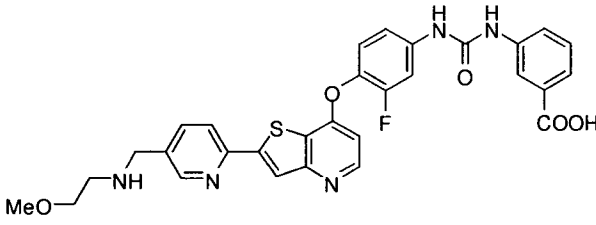
5

10

15

20

25

401	248	 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((3-metoxipropilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.77 (s, 1H); 8.63 (d, J=1.4, 1H); 8.52 (d, J=5.3, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.28 (d, J=8.0, 1H); 7.97 (dd, J=8.2, 2.0, 1H); 7.73 (dd, J=13.7, 2.3, 1H); 7.38 (t, J=9.2, 1H); 7.20 (d, J=8.6, 1H); 6.65 (d, J=5.3, 1H); 6.60 (d, J=2.4, 1H); 3.94 (s, 2H); 3.38 (t, J=6.3, 2H); 3.21 (s, 3H); 2.72-2.68 (m, 2H); 2.55 (septeto, J=3.1, 1H); 1.74 (quinteto, J=6.9, 2H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.40 (m, 2H); LREM(ESI): (calc.) 521.6 (encont.) 522.4 (MH)+
402	249	 ácido 3-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)ureido)benzoico	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.85-9.68 (bs, 1H), 9.68-9.57 (bs, 1H), 8.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H). LREM(ESI): (calc.) 587.16 (encont.) 588.5 (MH)+

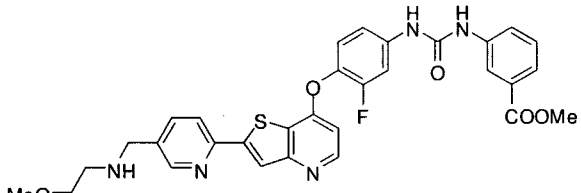
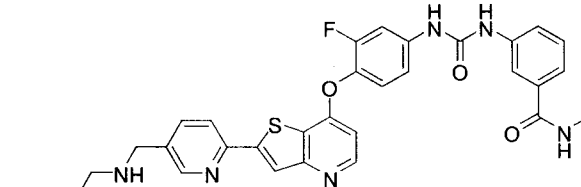
5

10

15

20

25

405	252	 3-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)ureido)benzoato de metilo	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.14 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.60 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32 (bs, 1H). LREM(ESI): (calc.) 601.18 (encont.) 602.5 (MH)+
406	253	 3-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)ureido)-N-metilbenzamida	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.16 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.44-8.40 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96-90 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.45 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.89-2.75 (m, 5H). LREM(ESI): (calc.) 600.20 (encont.) 601.5 (MH)+

5

10

15

20

25

407	254	(R)-1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)urea	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.83 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 2H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.83-3.68 (m, 3H), 3.55 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.50 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H) (presumiblemente una sal mono-TFA) LREM(ESI): (calc.) 537.2 (encont.) 538.3 (MH)+
408	255	(S)-1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)urea	(DMSO-d₆) d(ppm) 1H: 8.77 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.51 (d, J=5.4, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.22 (d, J=8.3, 1H); 7.89 (dd, J=8.3, 1.5, 1H); 7.70 (dd, J=13.7, 2.4, 1H); 7.38 (t, J=8.8, 1H); 7.17-7.14 (m, 1H); 6.64 (d, J=5.4, 1H); 6.61 (s, 1H); 4.23-4.21 (m, 1H); 3.82-3.68 (m, 3H); 3.79 (s, 2H); 3.54-3.48 (m, 1H); 3.41 (t, J=5.4, 2H); 3.24 (s, 3H); 2.66 (t, J=5.4, 2H); 2.16-2.11 (m, 1H); 1.76-1.72 (m, 1H). LREM(ESI): (calc.) 537.2 (encont.) 538.4 (MH)+

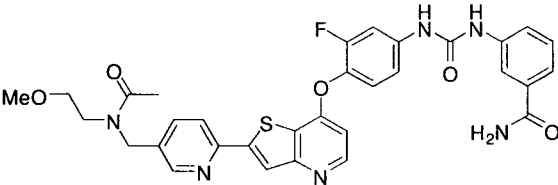
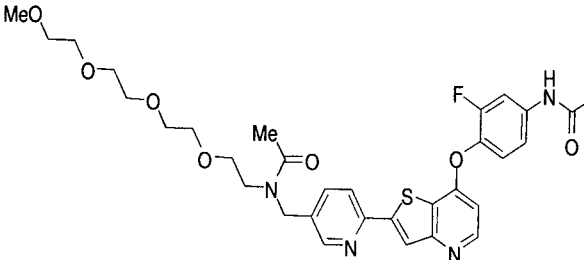
5

10

15

20

25

409	256	 3-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((N-(2-metoxietil)acetamido)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)ureido)benzamida	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.09 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.60-8.48 (m, 2H), 8.40-8.18 (m, 2H), 7.92 (bs, 2H), 7.84-7.73 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.73-6.64 (m, 1H), 4.71 y 4.59 (2s, 2H), 3.55-3.40 (m, 4H), 3.24 y 3.21 (2s, 3H), 2.13 y 2.05 (2s, 3H). LREM(ESI): (calc.) 628.67 (encont.) 629.5 (MH)+
410	257	 N-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)acetamida	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.74 (s, 1H); 8.53-8.50 (m, 2H); 8.34 (s, 0.3H), 8.31 (s, 0.7H); 8.27 (d, J=8.3, 0.3H); 8.21 (d, J=8.3, 0.7H); 7.80-7.70 (m, 2H), 7.37 (t, J=8.8, 1H), 7.20 (d, J=8.8, 1H); 6.66-6.63 (m, 2H), 6.59 (s, 1H); 4.75 (s, 0.6H); 4.60 (s, 1.4H); 3.55-3.45 (m, 14H); 3.40 (t, J=4.9, 2H); 3.21 (s, 3H); 2.56-2.50 (m, 1H); 2.14 (s, 2.2H); 2.06 (s, 0.8H); 0.67-0.64 (m, 2H); 0.44-0.40 (m, 2H). Mezcla de rotameros, 7:3 bi 1H RMN. LREM(ESI): (calc.) 681.8 (encont.) 704.5 (MNa)+

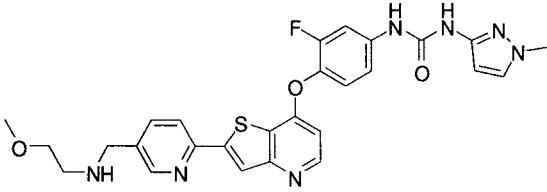
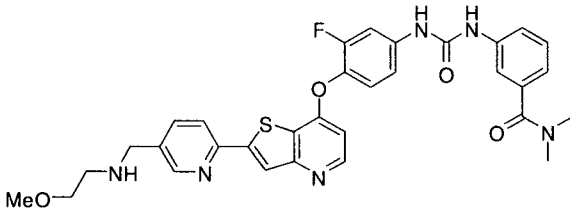
5

10

15

20

25

411	258	 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloksi)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)urea	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.32 (bs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 13.3, 2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.2, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H). LREM(ESI): (calc.) 547.6 (encont.) 548.4 (MH)+
412	259	 3-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloksi)fenil)ureido)-N,N-dimetilbenzamida	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.17 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dt, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H). LREM(ESI): (calc.) 614.21 (encont.) 615.5 (MH)+

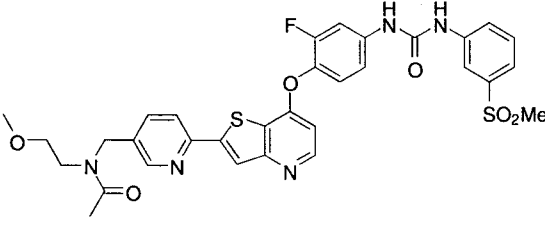
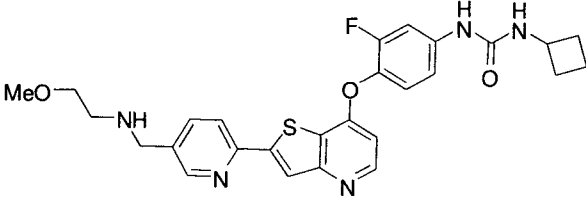
5

10

15

20

25

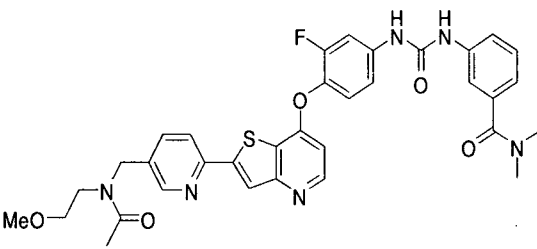
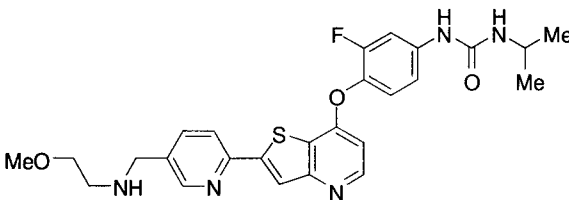
413	260	 N-((6-(7-(2-fluoro-4-(3-(3-(4-metilsulfonil)fenil)ureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-(2-metoxietil)acetamida	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): mezcla de rotámeros, 9.30 (bs, 1H), 9.23 (bs, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 8.37 y 8.33 (2s, 1H), 8.29 y 8.23 (2d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82-7.67 (m, 3H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.71-6.66 (m, 1H), 4.71 y 4.59 (2s, 2H), 3.53-3.41 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.13 y 2.05 (2s, 3H). LREM(ESI): (calc.) 663.74 (encont.) 664.4 (MH)+
414	261	 1-ciclobutil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.89 (dd, J=1.9Hz, J=8.2Hz, 1H), 7.68 (dd, J=2.3Hz, J=10.1Hz, 1H), 7.36 (t, J=10.1Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.36 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.60 (J=7.8Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.52 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.20 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H) m/z: (M+2)+2 /2 261.7(100%), (M+1)+ 522.5 (5%).

5

10

15

20

415	262	 3-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((N-(2-metoxietil)acetamido)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)ureido)-N,N-dimetilbenzamida	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): (mezcla de rotameros) 9.12 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.56-8.48 (m, 2H), 8.38-8.26 (m, 2H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.72 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.71 y 4.59 (2s, 2H), 3.53-3.40 (m, 4H), 3.24 y 3.21 (2s, 3H), 2.98 y 2.93 (2s, 6H), 2.13 y 2.05 (2s, 3H). LREM(ESI): (calc.) 656.22 (encont.) 657.6 (MH)+
416	263	 1-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-isopropilurea	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.90(s, 1H), 8.55(d, 1H, J=1.6Hz), 8.49(d, 1H, J=5.5), 8.29(s, 1H), 8.20(d, 1H, J=8.0Hz), 7.87(dd, 1H, J1=2.2Hz, J2=8.3Hz), 7.71(dd, 1H, J1=2.3Hz, J2=3.5Hz), 7.34(t, 1H, J=9.0Hz), 7.14-7.11(m, 1H), 6.61(d, 1H, J=5.5Hz), 6.36(d, 1H, J=7.4Hz), 3.76(m, 3H), 3.39(t, 2H, J=5.6Hz), 3.22(s, 3H), 2.62(t, 2H, J=5.7Hz), 1.09(s, 3H), 1.08(s, 3H). LREM(ESI): (calc.) 509.2 (encont.) 510.4 (MH)+

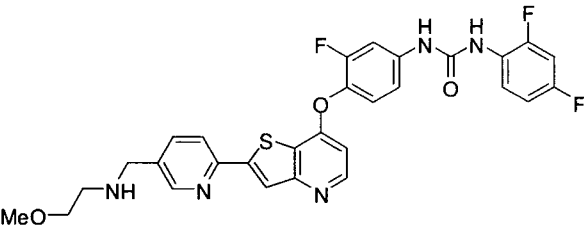
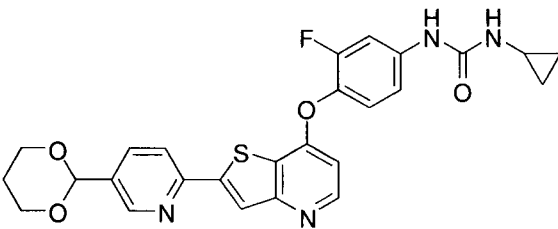
5

10

15

20

25

417	264	 1-(2,4-difluorofenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.38 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.62 (dd, 1H, J1=0.4Hz, J2=2.3Hz), 8.53 (d, 1H, J=5.4Hz), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J=7.8Hz), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H, J1=2.6Hz, J2=13.1Hz), 7.44 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H, J1=0.8Hz, J2=5.3Hz), 4.22 (s, 2H), 3.57 (t, 2H, J=5.2Hz), 3.30 (s, 3H), 3.12 (m, 2H) (presumiblemente una sal mono-TFA) LREM(ESI): (calc.) 579.2 (encont.) 580.4 (MH)+
418	265	 1-(4-(2-(5-(1,3-dioxan-2-il)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilurea	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (bd, J = 9.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.99 (td, J = 12.1, 2.5 Hz, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H). LREM(ESI): (calc.) 506.55 (encont.) 507.4 (MH)+

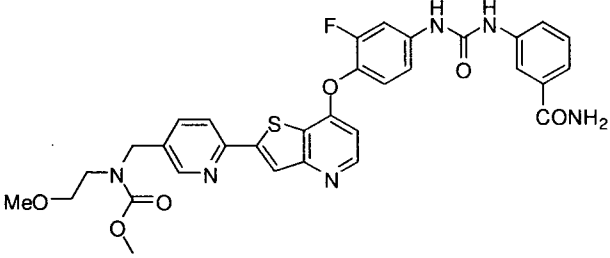
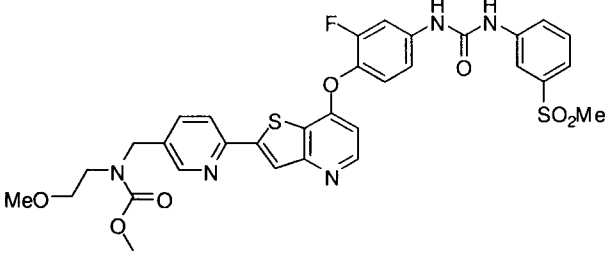
5

10

15

20

25

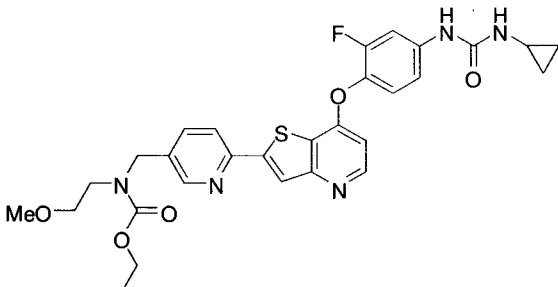
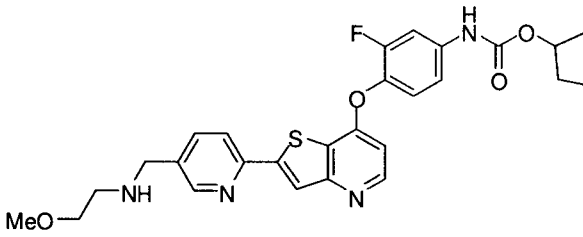
419	266	 (6-(7-(4-(3-(3-carbamoylphenyl)ureido)-2-fluorophenoxy)thieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de metilo	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.11 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.92 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 13.3, 2.5 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.64 (bs, 3H), 3.44 (bs, 4H), 3.22 (s, 3H). LREM(ESI): (calc.) 644.67 (encont.) 645.5 (MH)+
420	267	 (6-(7-(2-fluoro-4-(3-(3-(metilsulfonyl)fenil)ureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de metilo	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.28 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 13.3, 2.5 Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (tt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.68 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.64 (bs, 3H), 3.44 (bs, 4H), 3.22 y 3.21 (2s, 6H). LREM(ESI): (calc.) 679.74 (encont.) 680.3

5

10

15

20

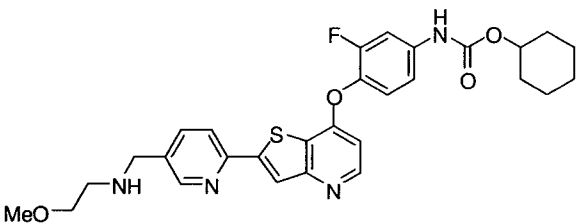
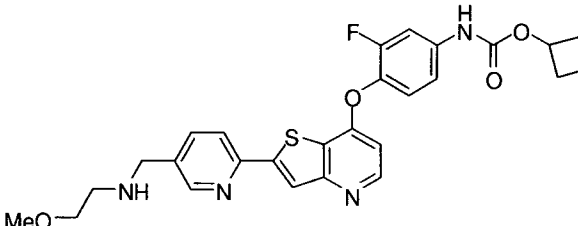
421	268	 (6-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de etilo	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0, 1H), 7.73 (dd, J = 13.6, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.59-2.52 (m, 1H), 1.26-1.08 (m, 3H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H). LREM(ESI): (calc.) 579.20 (encont.) 580.5 (MH)+
422	269	 3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbomato de ciclopentilo	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.98 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.65 (d, J=12.5Hz, 1H), 7.45 (t, J=9.1Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.65 (d, J=5.8Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.50-3.48 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 1.89-1.88 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 6H) m/z: (M+2)+2 /2 269.2 (100%), (M+1)+ 537.5 (9%)

5

10

15

20

423	270	 3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamato de ciclohexilo	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.01 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (t, J=9.1Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 4H), 1.22 (m, 1H) m/z: (M+2)+2 /2 276.2(100%), (M+1)+ 551.5 (31%)
424	271	 3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamato de ciclobutilo	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.08 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.62 (d, J=13.0Hz, 1H), 7.44 (t, J=8.7Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.63 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.42 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.70 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 1H) m/z: (M+2)+2 /2 262.2(100%), (M+1)+ 523.4 (31%)

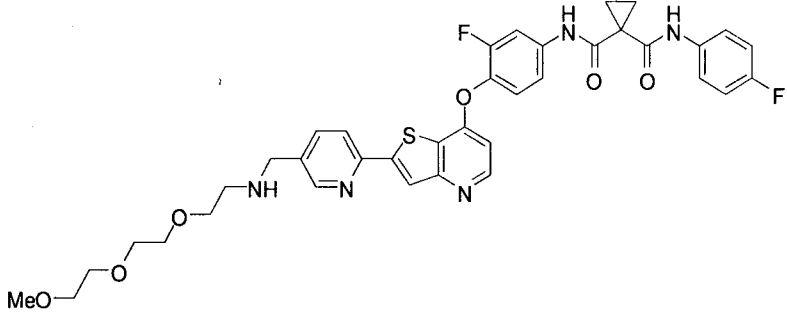
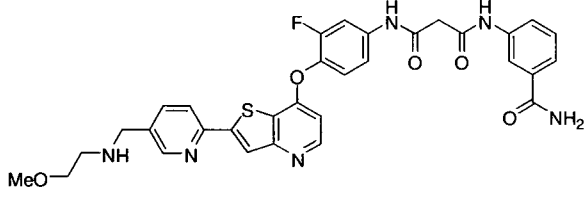
5

10

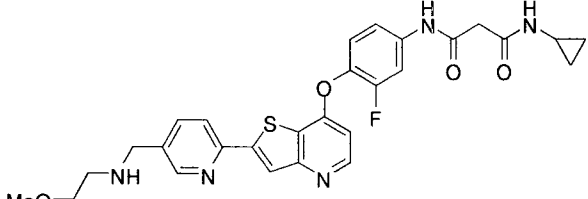
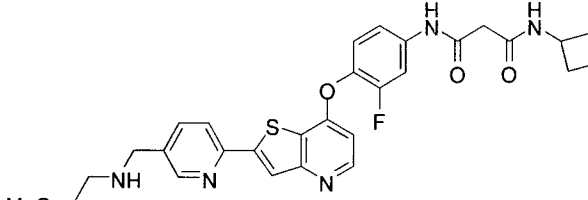
15

20

25

425	272	 N-(4-(2-(5-(5,8,11-trioxa-2-azadodecyl)pyridin-2-yl)thieno[3,2-b]pyridin-7-iloxy)-3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.39 (s, 1H); 10.00 (s, 1H); 8.55 (d, J=1.6, 1H); 8.50 (d, J=5.3, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.22-8.18 (m, 1H); 7.91-7.86 (m, 2H); 7.64-7.60 (m, 2H); 7.51-7.42 (m, 2H); 7.17-7.11 (m, 2H); 6.63 (s, J=5.5, 1H); 3.77 (s, 2H); 3.50-3.43 (m, 6H); 3.49 (s, 3H); 3.39-3.37 (m, 2H); 2.66-2.62 (m, 2H); 1.45 (s, 4H). LREM(ESI): (calc.) 717.8 (encont.) 718.5 (MH)+
426	273	 N1-(3-carbamoylphenil)-N3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-yl)thieno[3,2-b]piridin-7-iloxy)fenil)malonamida ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.62 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.59 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.14-3.08 (m, 2H) (presumiblemente una sal mono-TFA). LREM(ESI): (calc.) 628.19 (encont.) 629.5 (MH)+

191

5	427	274	 N1-ciclopropil-N3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)malonamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.11 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=1.4Hz), 8.10 (d, 1H, J=5.3Hz), 7.91 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.08 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.26 (d, 1H, J=5.5Hz), 3.37 (s, 2H), 3.00 (t, 2H, J=5.7Hz), 2.88 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.24 (t, 2H, J=4.5Hz), 0.24-0.22 (m, 2H), 0.03-0.01 (m, 2H). LREM(ESI): (calc.) 549.1 (encont.) 550.4 (MH)+
10	428	275	 N1-ciclobutil-N3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)malonamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.50 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J=5.4Hz), 8.40 (d, 1H, J=7.8Hz), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.91-7.68 (m, 2H), 7.49 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.42 (d, 1H, J=8.2Hz), 6.67 (d, 1H, J=4.9Hz), 4.20 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 2.65 (t, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.64 (m, 2H). LREM(ESI): (calc.) 563.2 (encont.) 564.5 (MH)+

25

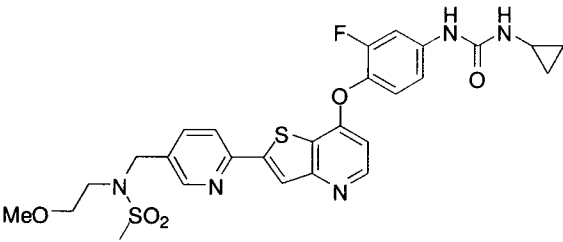
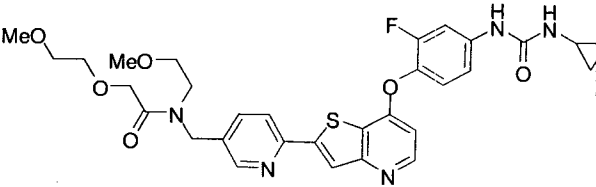
5

10

15

20

25

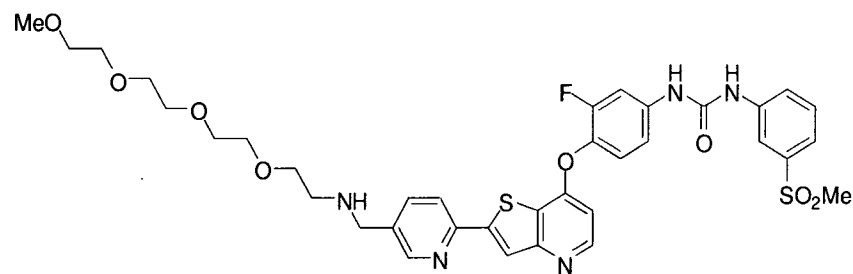
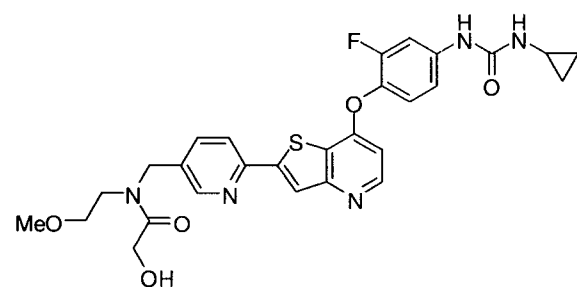
429	276	 N-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-(2-metoxietil)metanesulfonamida	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.38-3.30 (m, 2H, oculto bajo pico de agua), 3.20 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.59-2.52 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H). LREM(ESI): (calc.) 585.15 (encont.) 586.55 (MH)+
430	277	 N-((6-(7-(4-(3-cyclopropylureido)-2-fluorofenoxy)tieno[3,2-b]pyridin-2-yl)pyridin-3-yl)metyl)-2-(2-metoxyetoxi)-N-(2-metoxyetyl)acetamide	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.76 (s, 1H); 8.54-8.51 (m, 2H); 8.36 (s, 0.3H); 8.32 (s, 0.7H); 8.28 (d, J=8.2, 0.3H); 8.23 (d, J=8.2, 0.7H); 7.84-7.76 (m, 1H); 7.72 (dd, J=13.5, 2.5, 1H); 7.36 (t, J=9.0, 1H); 7.20 (d, J=9.0, 1H); 6.65-6.60 (m, 2H); 4.67 (s, 0.6H); 4.61 (s, 1.4H); 4.31 (s, 1.5H); 4.21 (s, 0.5H); 3.60-3.15 (m, 14H); 2.55 (septeto, J=3.5, 1H); 0.68-0.62 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H). (mezcla de dos rotameros, aprox relación 7:3 por RMN. LREM(ESI): (calc.) 623.2 (encont.) 624.5 (MH)+

5

10

15

20

431	278		1-(4-(2-(5-(5,8,11,14-tetraoxa-2-azapentadecil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(3-(metilsulfonil)fenil)urea ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 13.3, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 5.5, 0.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.54-3.46 (m, 12H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.31 (bs, 1H), 3.21 y 3.208 (2s, 6H), 2.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H). LREM(ESI): (calc.) 753.86 (encont.) 754.7(MH)+
432	279		¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): (mezcla de rotámeros), 8.69 (s, 1H), 8.53-8.48 (m, 2H), 8.34 y 8.31 (2s, 1H), 8.27 y 8.22 (2d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.80-4.58 (m, 3H), 4.22 y 4.12 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.49-3.38 (m, 4H), 3.21 y 3.19 (2s, 3H), 2.57-2.50 (m, 1H), 0.67-0.60 (m, 2H), 0.44-0.38 (m, 2H). LREM(ESI): (calc.) 565.18 (encont.) 566.5 (MH)+

Compuestos adicionales de acuerdo con la presente

25 invención incluyen aquellos en el cuadro 4

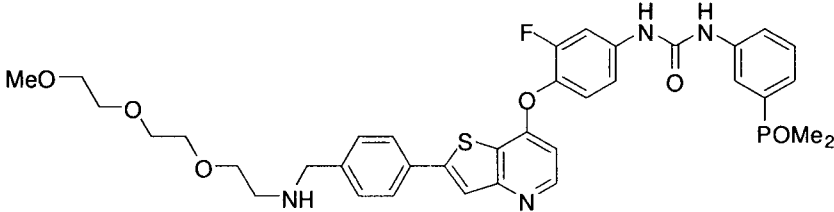
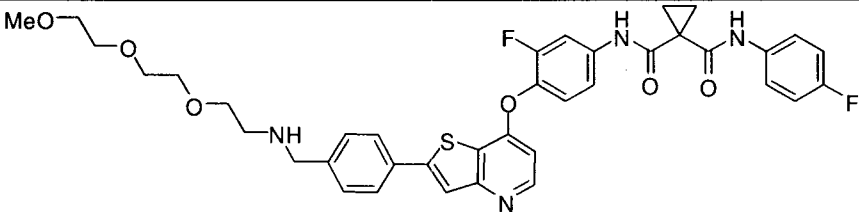
CUADRO 4

5

10

15

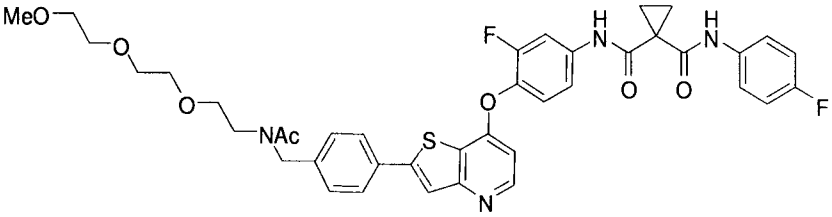
20

433	280	 1-(4-(2-(4-5,8,11-trioxa-2-azadodecylfenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(3-(dimetilfosforil)fenil)urea ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.14 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 11.2, 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.53-3.46 (m, 6H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 13.2 Hz, 6H). LREM(ESI): (calc.) 706.24 (encont.) 354.3 (M+2/2)
434	281	 N-(4-(2-(4-5,8,11-trioxa-2-azadodecylfenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.42 (s, 1H); 10.02 (s, 1H); 8.50 (d, J=5.5, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.91 (dd, J=13.1, 2.2, 1H); 7.83 (d, J=8.2, 2H); 7.65-7.62 (m, 2H); 7.53-7.44 (m, 4H); 7.18-7.13 (m, 2H); 6.60 (d, J=5.5, 1H); 3.77 (s, 2H); 3.52-3.44 (m, 8H); 3.42-3.39 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.65 (t, J=5.7, 2H); 1.48-1.45 (m, 4H). LREM(ESI): (calc.) 716.8 (encont.) 717.6 (MH)+

195

5

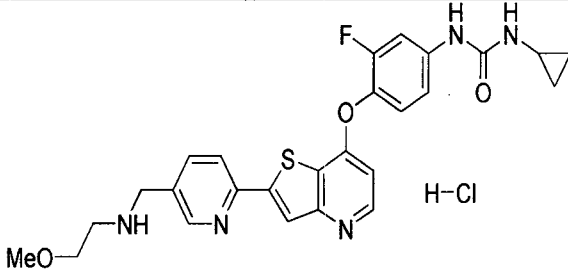
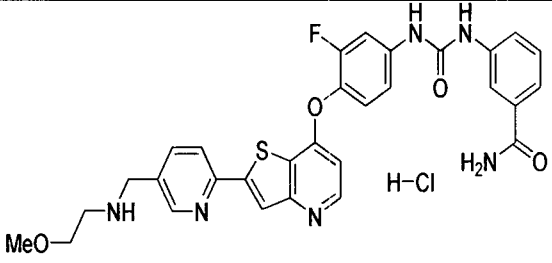
10

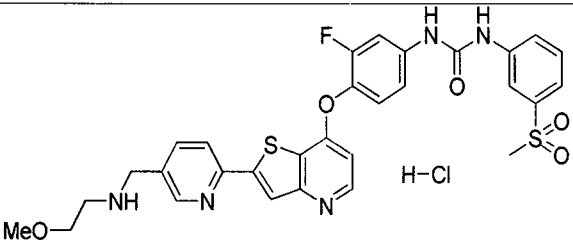
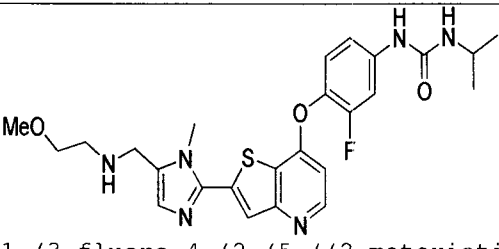
435	282	 N-(4-(2-(4-(2-acetil-5,8,11-trioxa-2-azadodecil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.42 (s, 1H); 10.02 (s, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 0.4H); 8.50 (d, J=5.5, 0.6H); 8.06 (s, 0.4H); 8.04 (s, 0.6H); 7.94-7.82 (m, 3H); 7.66-7.62 (m, 2H); 7.54-7.44 (m, 2H); 7.35 (d, J=8.2, 2H); 7.18-7.13 (m, 2H); 6.62-6.59 (m, 1H); 4.70 (s, 0.7H); 4.60 (s, 1.3H); 3.55-3.40 (m, 12H); 3.23 (s, 3H); 2.13 (s, 2.1H); 2.03 (s, 0.9H); 1.46 (s, 4H). LREM(ESI): (calc.) 758.8 (encont.) 391.2 (M+H+Na/2)+
-----	-----	---

Compuestos adicionales de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos en el cuadro 5

15

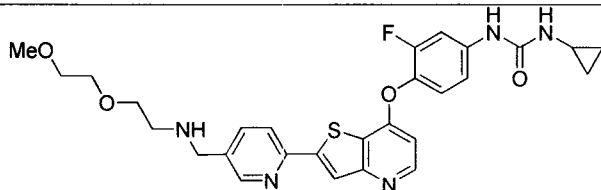
CUADRO 5

Comp	Ej.	Estructura i caracterización
437	284	 Clorhidrato de 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea (DMSO) d(ppm) 1H: 9.55 (br, 2H), 9.38 (br, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 13.5, 2.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.82 (br, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 2H), 3.66 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 0.69 - 0.62 (m, 2H), 0.45 - 0.39 (m, 2H).
439	286	 Clorhidrato de 3-(3-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)ureido)benzamida (DMSO) d(ppm) 1H: 9.75 (s, 1H), 9.39 (br, 3H), 8.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.94 (br, 2H), 7.81 (dd, J = 13.5, 2.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 6.89 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.21 (m, 2H), 3.65 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.20 - 3.12 (m, 2H).

440	287	 H-Cl Clohidrato de 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(3-(metilsulfonyl)fenil)urea (DMSO) d(ppm) 1H: 9.73 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.30 (br, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 13.5, 2.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.61 - 7.43 (m, 3H), 7.30 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 3.64 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 2H).
441	288	 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-isopropilurea (DMSO) d(ppm) 1H: 8.70 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.7Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 2.4, 13.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 9.0Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.41 (t, 5.4 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.70 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

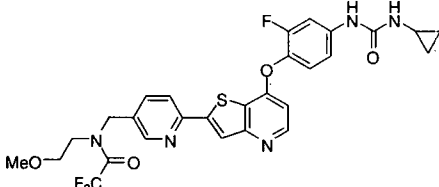
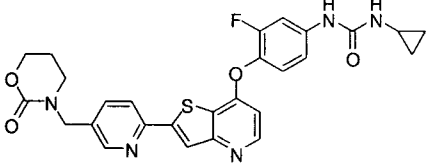
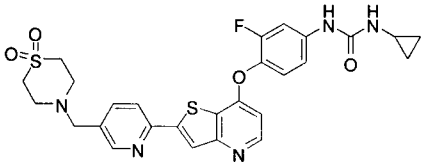
5

10

442	289	 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-(2-metoxietoxi)etilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea (DMSO) d(ppm) 1H: 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 13.5, 2.1, 1H), 7.38 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.64 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.54 - 3.40 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 2.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 0.68 - 0.61 (m, 2H), 0.45 - 0.40 (m, 2H).
-----	-----	--

Compuestos adicionales de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos en el cuadro 5a

CUADRO 5a

Com	Ej	Estructura	Caracterización
443	290	 N-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-(2-metoxietil)acetamida	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): mezcla de rotámeros, 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.38 y 8.35 (2s, 1H), 8.30 y 8.28 (2d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67-6.63 (m, 1H), 6.59-6.55 (m, 1H), 4.84 y 4.75 (2s, 2H), 3.71-3.50 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.59-2.50 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H). LREM(ESI): (calc.) 603.16 (encont.) 604.6 (MH)+
444	291	 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1H: 8.65 (s, 1H), 8.54 (m, 3H), 8.03 (d, J = 8.02 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.43 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 6.26 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.33 (t, J = 5.08, 2H), 3.35 (t, d = 6.06, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 0.799 (m, 2H) LREM(ESI): (calc.) 533.37 (encont.) 534.659 (MH)+
445	292	 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-(1',1'-dioxotiomorfolinometil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.61 (bs, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 13.7, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.65 (d, J = 5.3, 0.8 Hz, 1H), 6.61 (bd, J = 2.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.18-3.11 (m, 4H), 2.96-2.88 (m, 4H), 2.59-2.52 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H). LREM(ESI): (calc.) 567.65 (encont.) 568.6 (MH)+

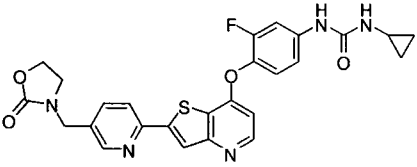
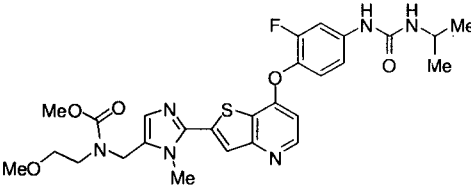
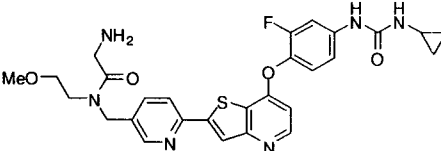
5

10

15

20

25

446	293	 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-oxooxazolidin-3-yl)methyl)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea	¹H RMN (400 MHz, MeCN-d3 and MeOH-d4) δ (ppm): 2 NH urea se pierden, 8.56-8.53 (m, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 13.3, 2.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.62 (d, J = 5.6, 1.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.35-4.27 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.75-0.68 (m, 2H), 0.52-0.46 (m, 2H). LREM(ESI): (calc.) 519.55 (encont.) 520.5(MH)+
447	294	 (2-(7-(2-fluoro-4-(3-isopropilureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de metilo	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 1H:8.96(s, 1H), 8.49(d, 1H, J=5.3Hz), 7.89(s, 1H), 7.68(dd, 1H, J1=2.5Hz, J2=13.7Hz), 7.34(t, 1H, J=9.0Hz), 7.12-7.10(m, 1H), 7.02(s, br, 1H), 6.64(d, 1H, J=5.6Hz), 6.30(d, 1H, J=7.6Hz), 4.78(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.76-3.73(m, 1H), 3.64(s, 3H), 1.09(s, 3H), 1.08(s, 3H). LREM(ESI): (calc.) 570.2 (encont.) 571.6 (MH)+
448	295	 2-amino-N-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-(2-metoxietil)acetamida	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): mezcla de rotameros, 8.89 (s, 1H), 8.55-8.48 (m, 2H), 8.36 and 8.33 (2s, 1H), 8.28 and 8.23 (2d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.66 and 4.62 (2s, 2H), 3.55-3.14 (m, 9H), 2.59-2.50 (m, 1H), 0.68-0.61 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H). LREM(ESI): (calc.) 564.2 (encont.) 565.6 (MH)+

Composiciones farmacéuticas

- En algunas modalidades, la invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención y un portador, excipiente o
- 5 diluyente farmacéuticamente aceptable. Composiciones de la invención se pueden formular por cualquier método bien conocido en la técnica y se pueden preparar para administración por cualquier ruta, que incluye, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica,
- 10 tópica intranasal, intratraqueal, o intrarectal. En algunas modalidades, las composiciones de la invención se administran intravenosamente en un establecimiento de hospital. En algunas modalidades, la administración puede ser por la ruta oral.
- 15 Las características del portador, excipiente o diluyente dependerán de la ruta de administración. Como se usa aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que es compatible con un sistema biológico tal como célula, cultivo celular, tejido u
- 20 organismo, y que no interfiere con la efectividad de la actividad biológica del o los ingredientes activos. De esta manera, las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener, además del inhibidor, diluyentes, sustancias de relleno, sales, estabilizadores, solubilizantes, u otros
- 25 materiales bien conocidos en la técnica. La preparación de

formulaciones farmacéuticamente aceptables se describe en, por ejemplo, Remington's Pharmaceuticals Sciences, 18a edición, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa, 1990.

5 El compuesto activo se incluye en el portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para suministrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva sin causar serios efectos tóxicos en el paciente tratado. El intervalo de dosificación efectiva de un derivado farmacéuticamente aceptable se puede
10 calcular basado en el peso del compuesto de origen a ser suministrado. Si el derivado exhibe actividad en si mismo, la dosificación efectiva puede se puede estimar como arriba usando el peso del derivado, o por otro medio conocido por
15 aquellos de experiencia en la técnica.

Inhibición de señalización del receptor VEGF

En algunas modalidades la invención provee un método para inhibir la señalización del receptor VEGF en una
20 célula, que comprende poner en contacto una célula en la cual la inhibición de la señalización del receptor VEGF se desea con un inhibidor de la señalización del receptor VEGF de acuerdo con la invención. Debido a que los compuestos de la invención inhiben la señalización del receptor VEGF, estos
25 son herramientas de investigación útiles para estudio in

vitro de la función de la señalización del receptor VEGF en procedimientos biológicos.

En algunas modalidades, la inhibición de la señalización del receptor VEGF causa una inhibición de proliferación celular de células contactadas.

EJEMPLO DE ENSAYO

Inhibición de actividad VEGF

El siguiente protocolo se usa para ensayar los compuestos de la invención.

EJEMPLO DE ENSAYO 1

Ensayo del receptor de tirosina quinasa *in vitro* (receptor VEGF KDR)

Esta prueba mide la capacidad de los compuestos de inhibir la actividad enzimática de la actividad enzimática del receptor VEGF humano recombinante.

Un ADNc 1.6-kb correspondiente al dominio catalítico de VEGFR2 (KDR) (Genbank número de acceso AF035121 aminoácido 806 a 1356) se clona en el sitio Pst 1 del vector Gateway pDEST20 (Invitrogen) para la producción de una versión GST-etiquetada de esta enzima. Este constructo se usa para generar baculovirus recombinante usando el sistema Bac-

toBacTM de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Invitrogen).

La proteína GST-VEGFR2806-1356 se expresa en células Sf9 (Spodoptera frugiperda) en infección con
5 constructo de baculovirus recombinante. Brevemente, células sf9 crecen en suspensión y se mantienen en medio libre de suero (sf900 II suplementado con gentamicina) en una densidad celular de aproximadamente 2×10^6 células/ml se infectan con virus mencionados anteriormente en una multiplicidad de
10 infección (MOI) de 0.1 durante 72 horas a 27°C con agitación a 120 rpm en un agitador rotatorio. Células infectadas se colectan mediante centrifugación a 398 g durante 15 minutos. Pellas celulares se congelan a -80°C hasta que la purificación se realiza.

15 Todas las etapas descritas en extracción celular y purificación se realizan a 4°C. Se congelan pellas celulares sf9 infectadas con GST-baculovirus recombinante VEGFR2806-1356 se descongelan y se resuspenden gentilmente en regulador de pH A (PBS pH 7.3 suplementado con 1 µg/ml de pepstatina, 2
20 µg/ml de aprotinina y leupeptina, 50 µg/ml de PMSF, 50 µg/ml de TLCK y 10 µM de E64 y 0.5 mM de DTT) usando 3 ml de regulador de pH por gramo de células. La suspensión es homogenizada por Dounce y 1% de Triton X-100 se añade al homogenato después de lo cual este se centrifuga a 22500 g,
25 30 minutos, 4°C. El sobrenadante (extracto celular) se usa

205

como material de inicio para la purificación de GST-VEGFR2806-1356.

El sobrenadante se carga en una columna GST-agarosa (Sigma) equilibrada con PBS pH 7.3. Siguiendo cuatro lavados
5 de volumen columna (CV) con PBS pH 7.3 + 1% de Triton X-100 y
4 lavados CV con regulador de pH B (50 mM de Tris pH 8.0, 20%
de glicerol y 100 mM de NaCl), proteínas unidas se eluyen en
etapas con 5 CV de regulador de pH suplementado con 5 mM de
DTT y 15 mM de glutatona. Fracciones enriquecidas con GST-
10 VEGFR2806-1356 de esta etapa de cromatografía se combina
basada en trazas de UV es decir fracciones con O.D. 280
alta. Concentraciones de preparación de proteína GST-
VEGFR2806-1356 final son aproximadamente 0.7 mg/ml con pureza
de aproximadamente 70%. Muestras de proteína GST-VEGFR2806-
15 1356 purificadas ponen en alícuotas y se congelan a -80°C
antes de usarse en ensayo enzimático.

La inhibición de VEGFR/KDR se mide en un ensayo
DELFIATM (Perkin Elmer). El sustrato poli(Glu4, Tyr) se
inmoviliza en placas de 96 pozos de poliestireno de unión
20 alta negras. Las placas recubiertas se lavan y se almacenan a
4°C. Durante el ensayo, la enzima se pre-incuba con inhibidor
y MgATP en hielo en placas de 96 pozos de polipropileno
durante 4 minutos, y después se transfieren a las placas
recubiertas. La reacción de quinasa consecutiva toma lugar a
25 30°C durante 10-30 minutos. Las concentraciones de ATP en el

ensayo son 0.6 μ m para VEGFR/KDR (2Xel Km). La concentración de enzima es 5 nM. Después de la incubación, las reacciones de quinasa se templan con EDTA y las placas se lavan. El producto fosforilado se detecta mediante incubación con anti-
5 fosfotirosina Europium-etiquetada MoAb. Después del lavado de las placas, la unión de MoAb se detecta por fluorescencia resuelta en tiempo en un lector Gemini SpectraMax (Molecular Devices). Compuestos se evalúan sobre el intervalo de concentraciones de y CI150's (concentración de compuestos que
10 proporcionan 50% de inhibición de actividad enzimática) se determinan. Los resultados se muestran en el cuadro 6. En el cuadro, "a" indica actividad inhibidora en una concentración de menos de 250 nanomolar; "b" indica actividad inhibidora en una concentración $\geq$ 500 but $<$ 1000 nanomolar, y "d" indica
15 actividad inhibidora $\geq$ 1000 nanomolar.

EJEMPLO DE ENSAYO 2

Fosforilación de Erk dependiente de VEGF

20 Células y factor de crecimiento: células HUVEC se purchased de Cambrex Bio Science Walkersville, Inc y se cultivan de acuerdo con las instrucciones del vendedor. La secuencia que codifica la longitud completa de VEGF₁₆₅ se clona usando gateway Cloning Technology (Invitrogen) para
25 células Sf9 de expresión de baculovirus. VEGF₁₆₅ se purifica

207

de medio condicionado usando un gradiente de elución de NaCl de una columna de heparina HiTrap (GE Healthcare Life Sciences) seguido por un gradiente elución de imidazol de una columna de quelación HiTrap (GE Healthcare Life Sciences),
5 después regulador de pH almacenado en PBS suplementado con 0.1% de BSA y filtro esterilizado.

Ensayos de célula: las células se siembran en 8000 células/pozo de una placa de 96 pozos y se hacen crecer durante 48 horas. Las células después se hacen crecer toda la
10 noche en suero y medio libre de factor de crecimiento y se exponen durante 1.5 horas a diluciones de compuestos. Siguiendo una incubación de 15 minutos en el medio, células VEGF₁₆₅ (150 ng/ml) se lisan en regulador de pH de lisis enfriado con hielo (50 mM de HEPES, pH 7.4, 150 mM de NaCl,
15 1.5 mM de MgCl₂, 1% de Triton X-100, 10% de glicerol) que contiene 1 mM de clorhidrato de 4-(2-aminoetil)bencenosulfonil fluoruro, 100 µM de ortovanadato de sodio, 1 mM de fluoruro de sodio, 10 µg/ml de leupeptina, 10 µg/ml de aprotinina, 1 µg/ml de pepstatina y 50 µg/ml de
20 clorhidrato de Na-p-tosil-L-lisina clorometil cetona y se procesa como Western blots para detectar anti-fosfo ERK1/2 (T202/Y204) (Cell Signaling Technologies).

Análisis Western blot: Muestras de lisatos de pozos de tratamiento sencillo se separan en geles de 5-20% de SDS-
25 PAGE y se realiza inmunotransferencia usando membranas de

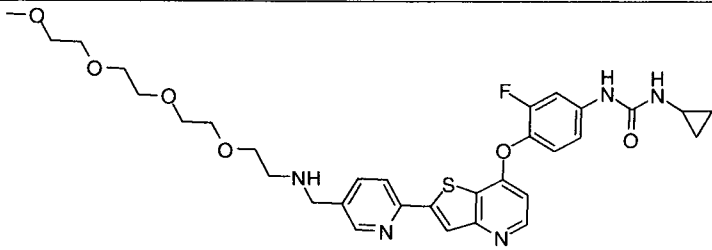
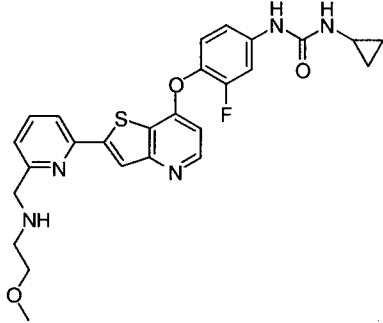
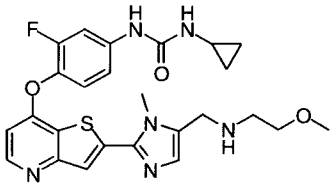
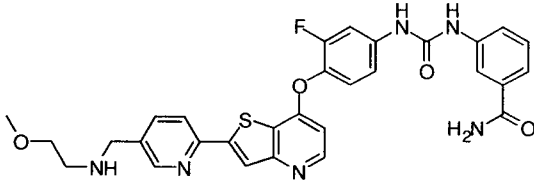
difluoruro de polivinilideno Immobilon (Amersham) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las manchas se lavan en solución salina regulada de pH Tris con 0.1% de detergente Tween 20 (TBST) y se prueban para anticuerpos contra

5 Thr202/Tyr204-ERK (Cell signaling technologies, Chemiluminescence detection (Amersham, ECL plus) se realiza de acuerdo con las instrucciones del fabricante usando densitómetro de Store (GE Healthcare; 800 PMT, resolución 100

10 nM) para formación de imagen y análisis de densitometría. Los valores sobre el intervalo de disolución se usan para preparar curvas IC_{50} usando modelo de ajuste de parámetro 4. Estas curvas se calculan usando software GraFit 5.0. Los resultados se muestran en el cuadro 6. En el cuadro, "a" indica la actividad inhibidora en una concentración de menos

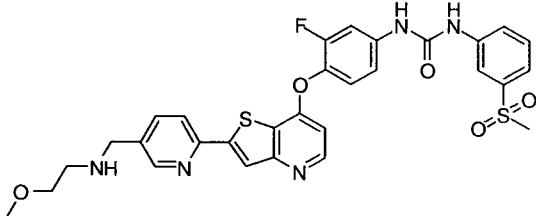
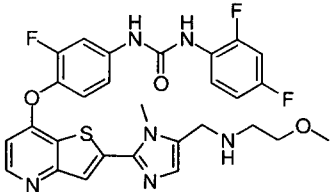
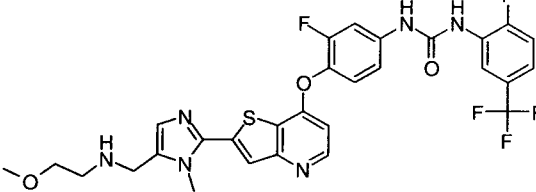
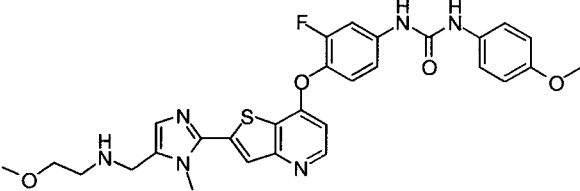
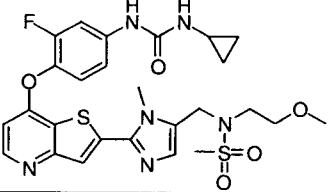
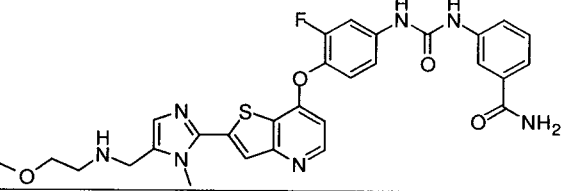
15 de 250 nanomolar, "b" indica la actividad inhibidora en una concentración de ≥ 250 pero < 500 nanomolar, "c" indica la actividad inhibidora en ≥ 500 pero < 1000 nanomolar, y "d" indica actividad inhibidora ≥ 1000 nanomolar.

CUADRO 6

Compuesto	VEGFR2 IC50 (mM)	Fosforila ción de Erk dependien te de VEGF IC50 (mM)
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a

210

5

	a	a
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a

20

25

211

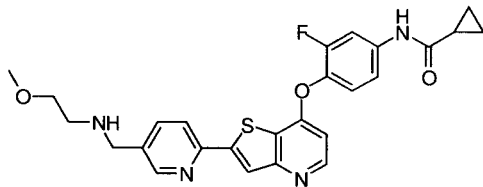
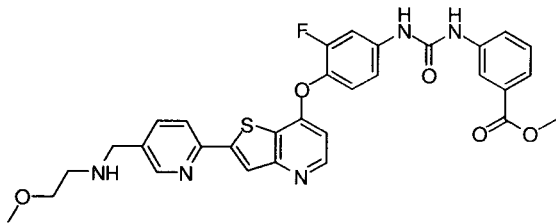
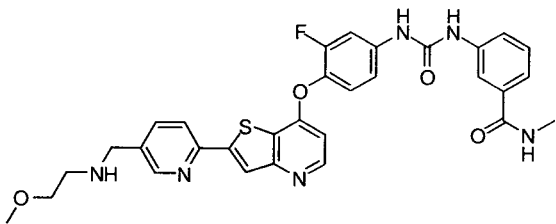
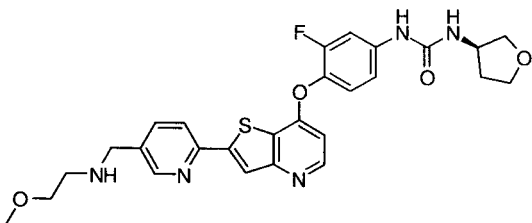
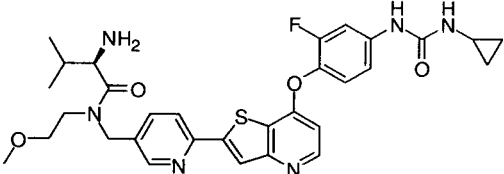
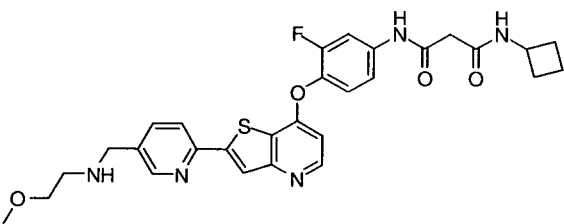
5

10

15

20

25

	b	
	a	
	a	
	d	a
	a	a
	b	a

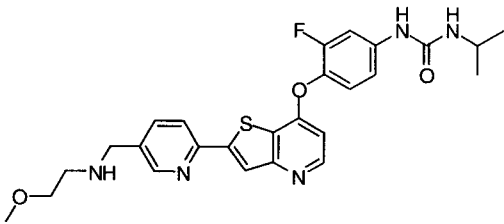
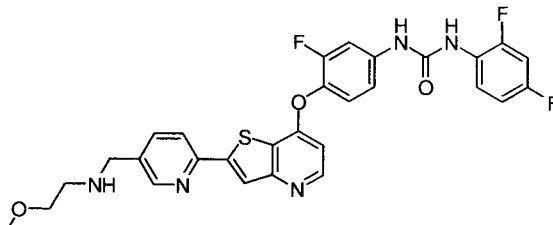
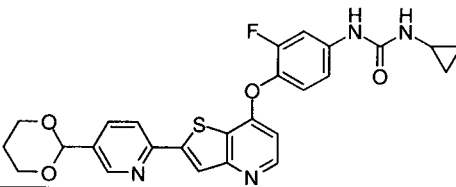
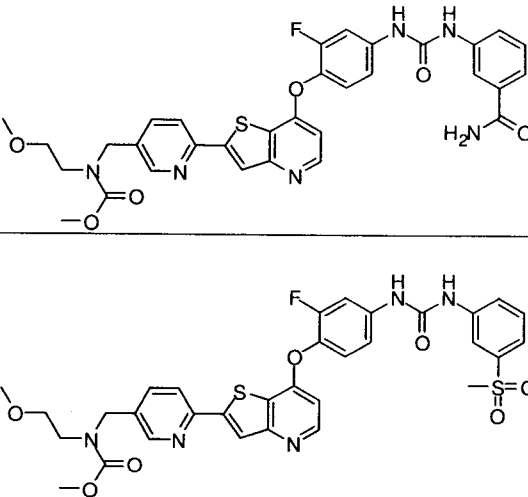
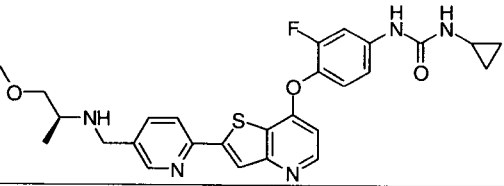
213

5

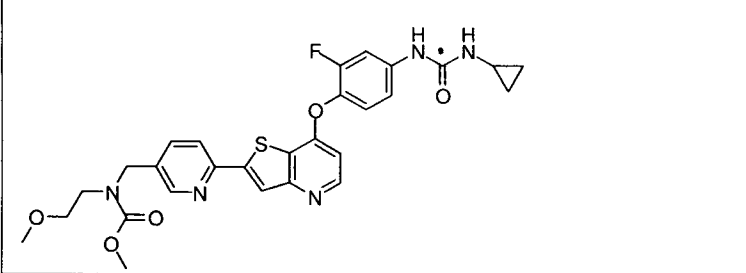
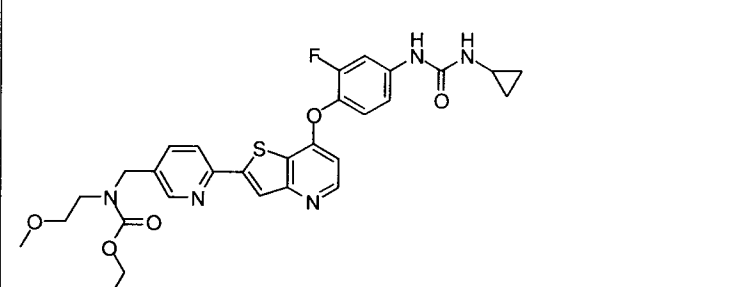
	a	a
	a	a
	a	a
	b	a
	a	a
	a	a

25

214

5		c	a
10		a	a
15		a	a
20		a	a
25		a	a

215

5		a	
10		a	a

EJEMPLO DE ENSAYO 2

Modelo de enfermedad de tumor sólido in vivo

15 Esta prueba mide la capacidad de compuesto de inhibir el crecimiento de tumor sólido.

 Xenoinjertos tumorales se establecen en el flanco de ratones CD1 atímicos hembra (Charles River Inc.,) mediante inyección subcutánea de células 1X106 U87, A431 o
20 SKLMS/ratón. Una vez que se establece, tumores después se pasan de manera serial s.c. en huéspedes de ratones desnudos. Fragmentos de tumor de estos animales huésped se usan en experimentos de evaluación de compuesto subsecuente. Para ratones desnudos hembra de experimentos de evaluación de
25 compuesto. Para ratones desnudos hembra de experimentos de

216

- evaluación de compuesto que pesan aproximadamente 20 g se implantan s.c. mediante implantación quirúrgica con fragmentos de tumor de ~30 mg de tumores donadores. Cuando los tumores son aproximadamente 100 mm³ en tamaño (~7-10 días después del implante), los animales se eligen aleatoriamente y se separan en el tratamiento y grupos de control. Cada grupo contiene 6-8 ratones que portan tumor, cada uno de los cuales es etiquetado en la oreja y después individualmente a través del experimento.
- 10 Los ratones se pesan y las mediciones de tumor se toman por calibradores tres veces semanalmente iniciando el día 1. Estas mediciones de tumor se convierten a volumen de tumor por la fórmula bien conocida $(L/W/4)^{2/3} \pi$. El experimento de termina cuando los tumores de control alcanzan
- 15 un tamaño de aproximadamente 1500 mm³. En este modelo, el cambio en volumen de tumor medio para un grupo tratado con compuesto/ el cambio en volumen de tumor medio del grupo de control (no tratado o tratado con vehículo) x 100 ($\Delta T/\Delta C$) se sustrae de 100 para proporcionar el porcentaje de inhibición
- 20 de crecimiento tumoral (% TGI) para cada compuesto de prueba. Además de volúmenes de tumor, el peso del cuerpo de animales se monitorea dos veces semanalmente por hasta 3 semanas.

EJEMPLO DE ENSAYO 3**Modelo de neovascularización coroidal in vivo (CNV)**

Esta prueba mide la capacidad de compuestos de
5 inhibir la progresión CNV. CNV es la causa principal de
pérdida de visión severa en pacientes que sufren de
degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

Ratas Brown-Norway (Japan Clea Co., Ltd) se usa en
estos estudios.

10 Las ratas se anestesian por inyección
intraperitoneal de pentobarbital, y la pupila derecha se
dilata con 0.5% de tropicamida y 0.5% de clorhidrato de
fenilepinefrina. El ojo derecho recibe 6 quemaduras de láser
entre los vasos retinales usando un sistema de suministro de
15 lámpara de hendidura de Green laser Photocoagulator (Nidex
Inc., Japón), y un portaobjetos de microscopio con Healon™
(AMO Inc) se usa como lentes de contacto. La energía del
láser es 100 a 200 mW durante 0.1 segundos y el diámetro de
la mancha es 100 μm . En el tiempo del haz de láser, la
20 producción de burbujas se observa, que es una indicación de
ruptura de la membrana de Bruch que es importante para la
generación de CNV.

Ratas se dividen en los grupos basados en su peso
corporal que usa software SAS (Instituto SAS Japón R8.1)
25 después de la irradiación de láser (Día 0). Después los

218

animales se anestesian, y la pupila derecha se dilata (como se menciona anteriormente), el ojo derecho del animal recibe el compuesto o el vehículo por una inyección (10 μ l/ojo) en dosis de 30 nmol/ojo en el día 3. Los compuestos se disuelven o suspenden en CBS, PBS u otros vehículos adecuados antes de la inyección.

En el día 10, los animales se anestesian con éter, y se inyecta isocianato de fluoresceína (FITC)-dextrano de alto peso molecular (SIGMA, 2×10^6 PM) vía una vena de la cola (20 mg/rata). Aproximadamente 30 minutos después de la inyección de FITC-dextrano, los animales se asesinan sin dolor por éter o dióxido de carbono, y los ojos se remueven y se fijan con 10% de solución reguladora de pH neutra de formalina al 10%. Después de alrededor de fijación, soportes planos de RPE-coroide-esclera se obtienen al recuperar la córnea, lentes y retina de los globos oculares. Los soportes planos se montan en 50% de glicerol en un lado microscópico, y la porción quemada por láser se fotografía usando un microscopio fluorescente (Nikon Corporation, filtro de excitación: 465-495 nm, filtro de absorción: 515-555 nm). El área CNV se obtiene por la medición de área hiperfluorescente observada en la fotografía que usan imagen Scion.

El área CNV promedio de 6 quemaduras se usa como un valor individual del área CNV, y el área de CNV promedio del

grupo tratado con compuesto se compara con el del grupo tratado con vehículo. Los resultados con algunos compuestos de la presente invención se muestran en el cuadro 7 y se indican como % de inhibición de progresión CNV ("A" indica más de igual a 60% de inhibición, y "B" indica $\geq 40\%$ a $< 60\%$ de inhibición).

CUADRO 7

10

15

20

No. Comp. (No. Ej.)	Inhibición del progreso CNV
315(202)	A
323(203)	A
324(204)	B
331(205)	B
333(207)	A
335(209)	B
341(212)	A
348(215)	B
349(215)	A
351(216)	B
387(235)	B
391(238)	B
392(240)	B
397(245)	B
403(251)	A
413(261)	A
414(262)	B
419(267)	B
434(282)	A

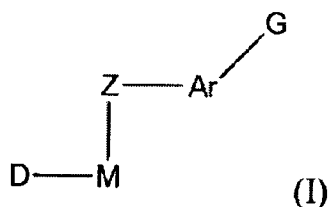
25

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

5

1.- Un compuesto de fórmula (I):



10 y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y sus complejos, y mezclas racémica y escalémica, diastereómeros y enantiómeros del mismo, en el cual,

15 D se selecciona del grupo que consiste de un sistema de anillo aromático, heteroaromático, cicloalquilo o heterocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 seleccionados de forma independiente R^{38} ;

M es un radical opcionalmente sustituido fusionado heterocíclico;

20 Z es -O-;

Ar es un sistema de anillo aromático de 5 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R^2 , y

G es un grupo B-L-T, en donde

25 B es -N (R^{13})- o -C(=S)-;

221

L se selecciona del grupo que consiste en $-C(=O)N(R^{13})-$, $-C(=O)C_0-C_1\text{alquil}-C(=O)N(R^{13})-$, y $-C(=O)-$, en donde un grupo alquilo del grupo L antes mencionado está opcionalmente sustituido, y

5 T se selecciona del grupo formado por $-C_0-C_5\text{alquilo}$, $-C_0-C_5\text{alquil-Q}$, $-O-C_0-C_5\text{alquil-Q}$, $-O-C_0-C_5\text{alquilo}$, $-C(=S)-N(R^{13})-C_0-C_5\text{alquil-Q}$, $-C_0-C_5\text{alquil-S(O)}_2-Q$, y $-C(=S)-N(R^{13})-C_0-C_5\text{alquilo}$, en donde cada $C_0-C_5\text{alquilo}$ está opcionalmente sustituido;

10 en donde

cada R^{38} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, $-C_0-C_6\text{alquil}-(\text{heterociclo opcionalmente sustituido})$, $-C_2-C_6\text{alquenil=N-heterociclo}-C_1-C_6\text{alquilo}$ opcionalmente

15 sustituido, $-CH=N-\text{heterociclo}$ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-C(O)(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$, $-(CH_2)_jNR^{39}C(O)(CH_2)_jO(CH_2)_jOR^3$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$, $-(CH_2)_jNR^{39}CH(CH_3)(CH_2)_jR^{99}$ y $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$;

20 donde

cada j es un número entero de forma independiente variando de 0 a 4,

n es un entero que varía de 0 a 6,

x es un entero que va de 0-6,

25 cada i es independiente 2 o 3, y

222

los radicales $-(CH_2)_n-$ de los grupos anteriores R^{38} están opcionalmente sustituidos con C_1-C_6 alquilo;

R^{36} es H o $-(CH_2)_{n3}OR^{37}$;

en donde

5 $n3$ es un número entero que varía de 0 a 6;

con la salvedad de que cuando R^{36} y R^{39} están ambos unidos al mismo nitrógeno, entonces R^{36} y R^{39} no son ambos unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

cada R^{37} se selecciona independientemente entre H,

10 C_1-C_6 alquilo, $-(CH_2)_nO(CH_2)_aO-C_1-C_6$ alquilo, $-(CH_2)_nCH(NH)(CH_2)_nO-C_1-C_6$ alquilo, $-(CH_2)_nCH(NH)(CH_2)_nC_1-C_6$ alquilo, $-(CH_2)_nO(CH_2)_aO-C_3-C_{10}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_nCH(NH)(CH_2)_nO-C_3-C_{10}$ cicloalquilo y $-(CH_2)_nCH(NH)(CH_2)_nC_3-C_{10}$ cicloalquilo, donde cada n es un entero de forma

15 independiente variando de 0 a 6 y a es un número entero que varía de 2 a 6, en donde los radicales alquilo y cicloalquilo de los anteriores grupos R^{37} son opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente;

R^{39} se selecciona del grupo formado por H, C_1-C_6

20 alquilo, $-SO_2-C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)-C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)O-C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)-C_1-C_6$ alquil- NR^3R^3 , $-C_1-C_6$ alquil- $O-C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{1-4}OC_1-C_6$ alquilo, $-C(O)-C_1-C_6$ alquil-OH, $-C(O)-CF_3$ y $-C(O)CH[CH(C_1-C_6alquil)_2]NR^3R^3$ y un grupo de protección utilizado para proteger grupos amino secundario con la

25 salvedad de que cuando R^{36} y R^{39} están ambas unidos al mismo

223

nitrógeno, entonces R^{36} y R^{39} no están ambos unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

R^{99} en cada ocurrencia es independientemente $-H$, $-NH^2$ o $-OR^3$;

5 R^2 en cada aparición se selecciona independientemente entre $-H$ y halógeno;

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de $-H$ y R^4 ;

R^4 es (C_1-C_6) alquilo;

10 cada R^{13} se selecciona independientemente entre el grupo formado por $-H$, $-C(O)NR^3R^3$ y C_1-C_6 alquilo;

Q es un sistema de anillo de tres a diez miembros, opcionalmente sustituido con entre cero y cuatro de R^{20} ; y

15 cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo formado por $-H$, halógeno, trihalometilo, $-OR^3$, $-S(O)_0-2R^3$, $-S(O)_2NR^3R^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-(CH_2)_{0-5}(\text{heteroaril})$, C_1-C_6 alquilo, $-(CH_2)_nP(=O)(C_1-C_6\text{alquil})_2$, en donde n es un número entero que varía de 0 a 6, y el heteroarilo y C_1-C_6 alquilo son opcionalmente sustituidos.

20 2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque D es un sistema de anillos aromático o heteroaromático, cada uno de los cuales se sustituye con 1 o 2 grupos R^{38} seleccionados independientemente.

25 3.- El compuesto de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizado porque D es un sistema de anillos heteroaromático de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye con 1 o 2 grupos R^{38} seleccionados de forma independiente.

- 5 4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque D es un sistema de anillo aromático de 6 miembros o heteroaromático de 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye con 1 o 2 grupos R^{38} seleccionados de forma independiente.
- 10 5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque D es un sistema de anillo aromático de 6 miembros, sustituido con 1 o 2 grupos R^{38} seleccionados de forma independiente.
- 15 6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque D es un sistema de anillo heteroaromático de 6 miembros, sustituido por 1 ó 2 grupos R^{38} seleccionados de forma independiente.
- 20 7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque D es un sistema de anillo heteroaromático de 5 miembros, sustituido por 1 ó 2 grupos R^{38} seleccionados de forma independiente.
- 25 8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque D es fenilo, piridilo, imidazolilo o tetrahidropiridilo, cada uno de los cuales se sustituye con 1 o 2 grupos R^{38} seleccionados de forma

independiente.

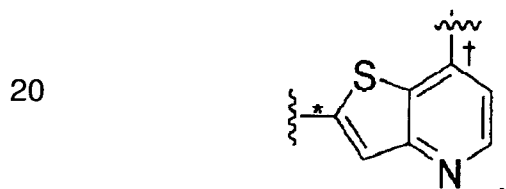
9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cada R^{38} se selecciona independientemente del grupo que consiste de C_1-C_6 alquilo, -
 5 $(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$, -
 $(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ y $-C_0-$
 C_6 alquilo-(heterociclo opcionalmente sustituido).

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^{39} se selecciona del
 10 grupo formado por H, $-C(O)-C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)O-C_1-C_6$ alquilo,
 $-C(O)-C_1-C_6$ alquil- NH_2 , $-SO_2-Me$, $-C(O)(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{1-4}OC_1-$
 C_6 alquilo y $-C(O)CH[CH(C_1-C_6$ alquil) $_2]NR^3R^3$

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^{36} es $-OMe$.

15 12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^{99} es $-OMe$.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque M es



donde

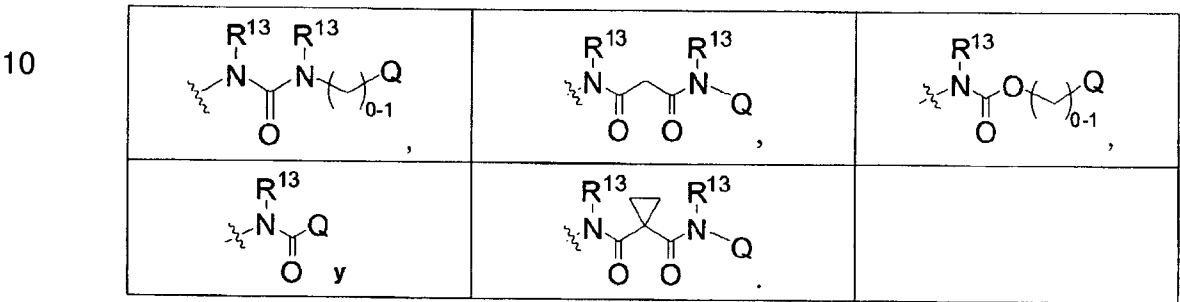
* representa el punto de unión a D, y

† representa el punto de unión a la Z.

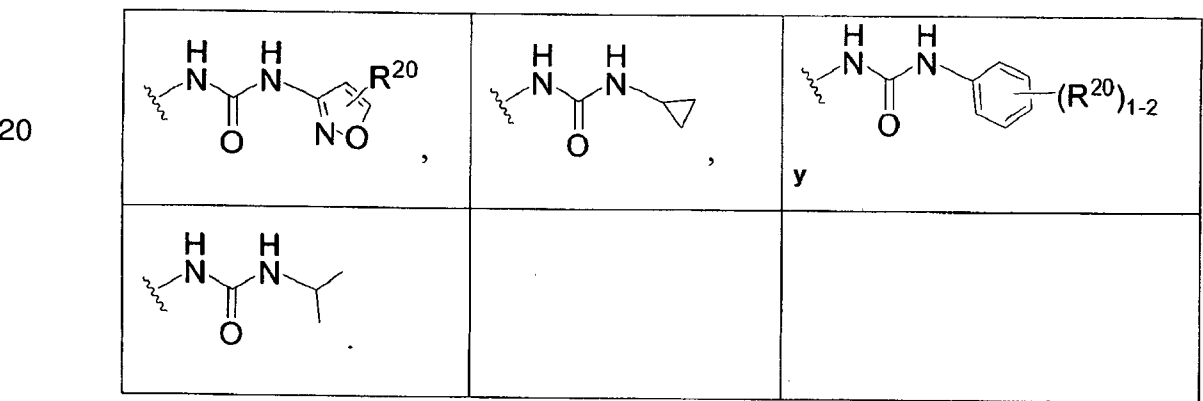
25 14.- El compuesto de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizado porque Ar se selecciona del grupo formado por fenilo, pirazina, piridazina, pirimidina y piridina, en donde cada uno de dichos fenilo, pirazina, piridazina, pirimidina y piridina está opcionalmente
5 sustituido por 0 a 4 grupos R².

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque G se selecciona del grupo formado por



15 16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque G se selecciona del grupo formado por



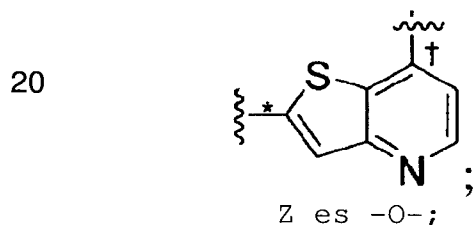
227

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Q se selecciona del grupo formado por fenilo, ciclopropilo, isoxazolilo, ciclohexilo, tiazolilo, tetrahydrofurano, pirazolilo, 5 ciclobutilo y ciclopentilo, opcionalmente sustituido con entre cero y dos R^{20} .

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo formado por $-P(=O)(Me)_2$, 10 metilo, halo, trihalometilo, metoxi, $-C(O)NH_2$, heteroarilo, $COOH$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $COOMe$, $-C(O)N(H)(Me)$, $-C(O)N(Me)_2$ y $-SO_2Me$.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque D es fenilo, piridilo, 15 imidazolilo o tetrahidropiridilo, cada uno de los cuales se sustituye con 1 o 2 grupos R^{38} seleccionados de forma independiente;

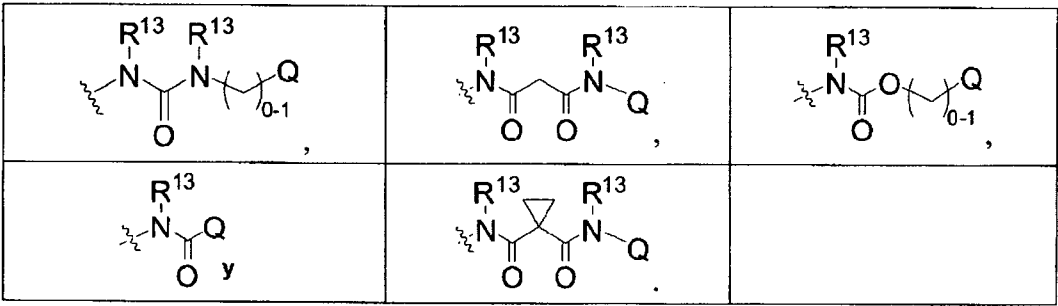
M es



Ar es fenilo opcionalmente sustituido por 0 a 4 halo; y

25 G se selecciona del grupo formado por

5

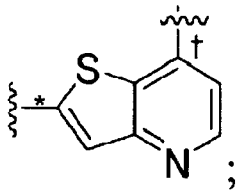


en donde Q es opcionalmente sustituido con de 0 a 4 R²⁰ seleccionados de forma independiente.

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque D es piridilo sustituido con $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$, $-C_0-C_6alquil-(heterociclo$ opcionalmente sustituido con un oxo), $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$, $-(CH_2)_jNR^{39}CH(CH_3)(CH_2)_jR^{99}$ o $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$;

15

M es



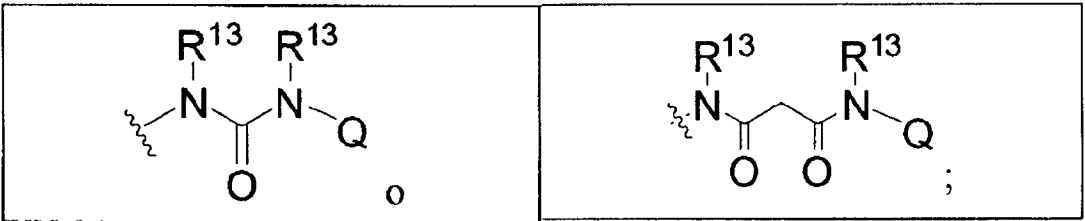
Z es -O-;

20

Ar es fenilo opcionalmente sustituido por un F, y

G es

25

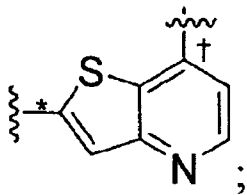


en donde Q es opcionalmente sustituido con 0 a 4 R²⁰ seleccionados de forma independiente.

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque D es piridilo sustituido con $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$, $-C_0-C_6alquilo-(heterociclo sustituido con oxo)$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$ o $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$;

R⁹⁹ es OMe ;

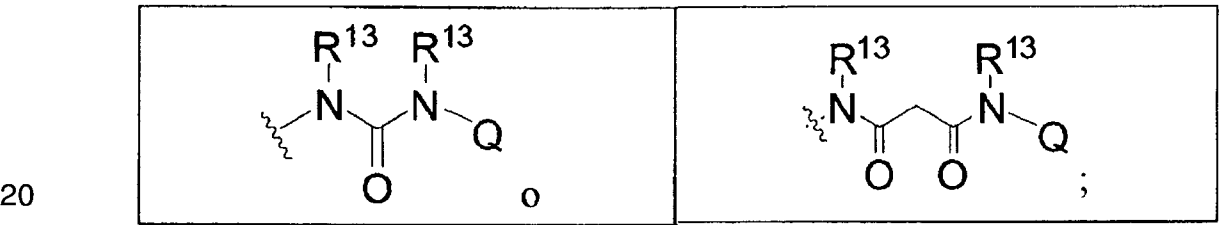
10 M es



Z es -O-;

15 Ar es fenilo opcionalmente sustituido por un F, y

G es



20

donde

R¹³ es H; y

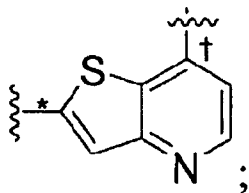
Q es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R²⁰ seleccionado de forma independiente, en donde cada R²⁰ se

25

selecciona independientemente entre el grupo formado por -
 $P(=O)(Me)_2$, metilo, halo (por ejemplo, F), trihalometilo,
 metoxi, $-C(O)NH_2$, heteroarilo, $-COOH$, $-SO_2HN_2$, $-C(O)NH_2$, -
 $\dot{C}OOMe$, $-C(O)N(H)(Me)$, $-C(O)N(Me)_2$ y $-SO_2Me$ o Q es pirazolilo
 5 opcionalmente sustituido con metilo, o Q es ciclopropilo,
 ciclobutilo o tetrahidrofurano, o Q es isoxazolilo sustituido
 con metilo.

22.- El compuesto de conformidad con la
 reivindicación 1, caracterizado porque D es imidazolilo
 10 sustituido con un C_1-C_6 alquilo y un $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jR^{36}$;

M es



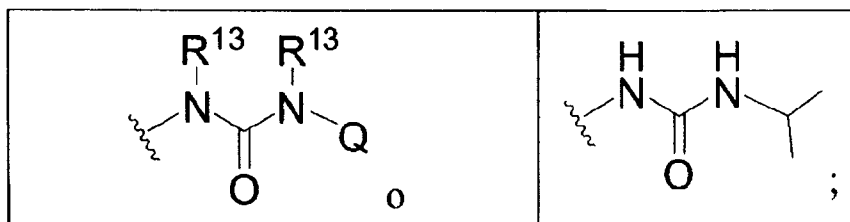
15

Z es $-O-$;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con un F, y

G es

20

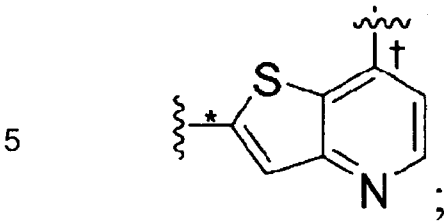


En donde Q se sustituye opcionalmente con de 0 a 4
 R^{20} seleccionados independientemente.

23.- El compuesto de conformidad con la
 25 reivindicación 1, caracterizado porque D es imidazolilo

sustituido con un C₁-C₆alquilo y un -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nR³⁶;

M es

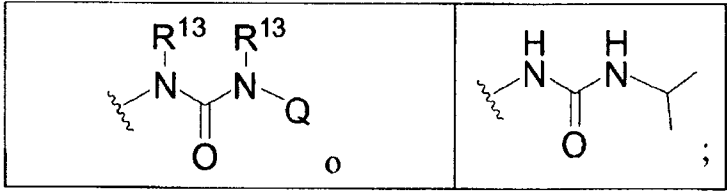


Z es -O-;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con un F, y

G es

10



donde

R¹³ es H, y

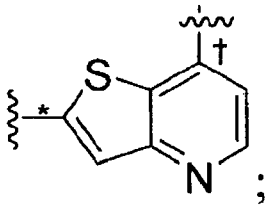
15

Q es fenilo opcionalmente sustituido con 0 a 4 R²⁰ seleccionados de forma independiente.

24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque D es imidazolilo sustituido con un C₁-C₆alquilo y un -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nR³⁶;

20

M es



25

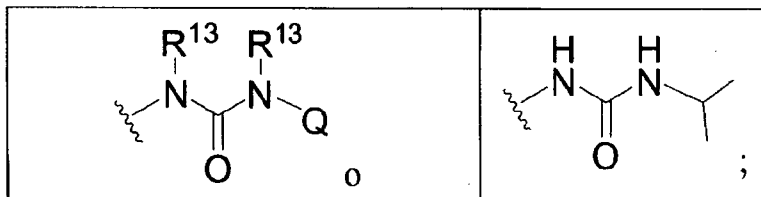
Z es -O-;

232

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con un F y

G es

5



en donde

R^{13} es H, y

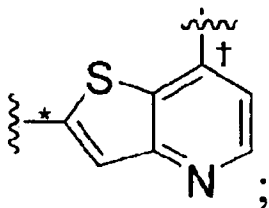
Q es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos
 10 grupos independientemente seleccionados del grupo consistente
 en $-P(O)Me_2$, metilo, F, trifluorometilo, metoxi, $-C(O)NH_2$ y
 oxazolilo, o Q es ciclopropilo.

25.- El compuesto de conformidad con la
 reivindicación 1, caracterizado porque D es piridilo
 15 sustituido con $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$,
 $(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$, $-C_0-C_6$ alquil-(heterociclo
 sustituido con un oxo), $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$ o
 $(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$;

R^{99} es OMe;

20

M es



25

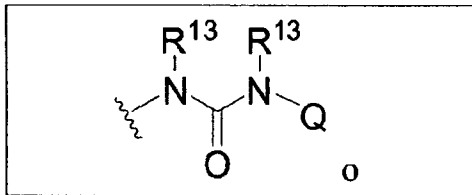
Z es $-O-$;

233

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con un F, y

G es

5



donde

R^{13} es H; y

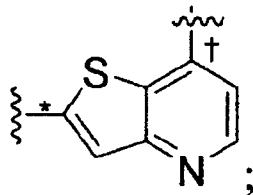
Q es ciclopropilo.

10

26.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque D es piridilo sustituido con $-C_0-C_6$ alquilo-(heterociclo opcionalmente sustituido);

M es

15

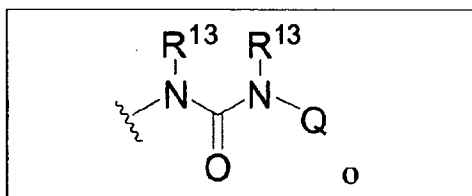


Z es $-O-$;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con un F, y

20

G es



25

donde

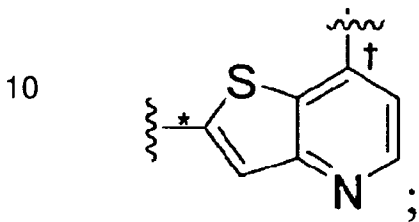
234

R^{13} es H; y

Q es ciclopropilo.

27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque D es piridilo sustituido con $-CH_2-$ (heterociclilo de 5 o 6 miembros) en donde el heterociclilo de 5 o 6 miembros es sustituido con 0, 1 o 2 oxo);

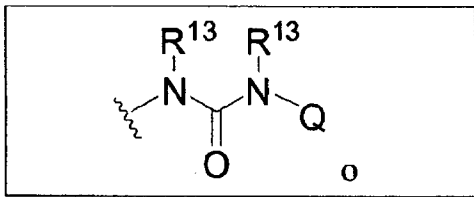
M es



Z es $-O-$;

Ar es fenilo sustituido con un F, y

15 G es



en donde

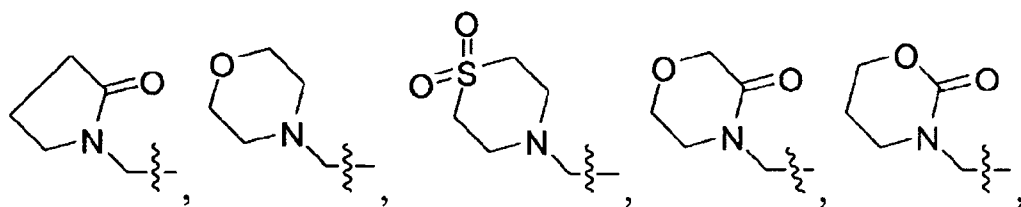
R^{13} es H, y

Q es ciclopropilo.

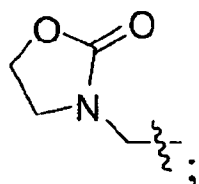
28.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque D es piridilo sustituido con

25

235

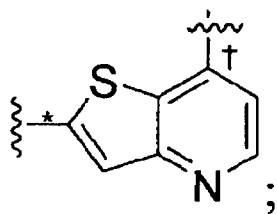


5 o



M es

10



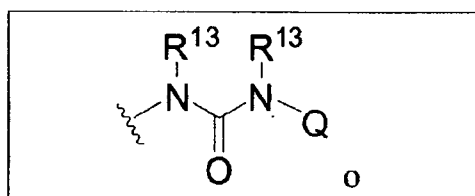
Z es -O-;

15

Ar es fenilo sustituido con un F, y

G es

20



donde

 R^{13} es H; y

Q es ciclopropilo.

29.- El compuesto de conformidad con la
 25 reivindicación 1, caracterizado porque D es piridilo

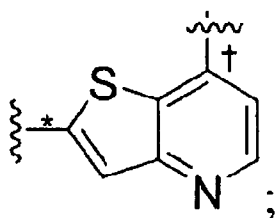
236

sustituido con $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$;

R^{99} es OMe;

M es

5

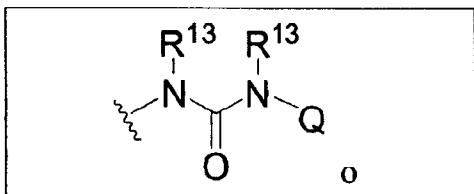


Z es $-O-$;

Ar es fenilo sustituido con un F, y

10

G es



15

en donde

R^{13} es H; y

Q es ciclopropilo.

30.- Una composición que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.

20

31.- Un método para inhibir la actividad de quinasa, el método comprendiendo el contacto de quinasa con un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una composición del mismo.

25

32.- Un método para inhibir angiogénesis, el método comprendiendo administrar a un paciente que lo necesita una

237

cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una composición del mismo.

5 33.- Un método para tratar una enfermedad sensible a la inhibición de actividad de quinasas, el método comprendiendo administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una composición del mismo.

10 34.- Un método para tratar una enfermedad proliferante celular, el método comprendiendo administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una composición del mismo.

15 35.- Un método para tratar una enfermedad, condición o trastorno oftálmico, el método comprendiendo administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una composición
20 del mismo.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de proteína tirosina quinasa. En particular la
5 invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de proteína tirosina quinasa de receptores del factor de crecimiento, resultando en la inhibición de señalización del receptor, por ejemplo, la inhibición de señalización del receptor de VEGF. La invención también provee compuestos,
10 composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedades y condiciones proliferantes celulares y enfermedades, trastornos y condiciones oftálmicas.

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL SEARCH REPORT
(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 15078-43	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No. PCT/CA2009/000228	International filing date (<i>day/month/year</i>) 27 February 2009 (27-02-2009)	(Earliest) Priority date (<i>day/month/year</i>) 05 March 2008 (05-03-2008)
Applicant METHYLGENE INC. ET AL		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 7 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
 - a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).
 - c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I
2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II)
3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)
4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows :
5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority
6. With regard to the **drawings**,
 - a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 - b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2009/000228

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons :

1. ☒ Claim Nos. : 31-35

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :

Claims 31-35 are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy which the International Search Authority is not required to search. However, this Authority has carried out a search based on the alleged effects of the compounds.

2. ☒ Claim Nos. : 1-30

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically :

The claims are directed to an extremely large number of possible compounds and thus are too broad for a meaningful search to be performed under PCT Article 17(2)(a). A complete search on the whole scope of the subject matter claimed is impossible to perform. Consequently, the search has been limited in accordance with the examples. (continued on extra sheet)

3. ☐ Claim Nos. :

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows :

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos. :
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos. :

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2009/000228

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>C07D 495/04</i> (2006.01) , <i>A61K 31/4365</i> (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: <i>C07D 495/04</i> (2006.01) , <i>A61K 31/4365</i> (2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) STN (structures), Canadian Patent Database, Scopus, keywords: "thieno*pyridine", "VEGF", "tyrosine kinase".		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 2,611,370 A1 (SAAVEDRA ET AL.) 20 November 2006 (20-11-2006) entire document	1-27 and 30-35
X	CA 2,608,726 A1 (SAAVEDRA ET AL.) 18 May 2007 (18-05-2007) claims, compounds 307 (pg. 221), 309a-c (pg. 222) and 400 (pg. 248, Table 31)	1-14, 17, 18 and 30-35
X	CA 2,573,538 A1 (VAISBURG AND WILLIAM) 02 February 2006 (02-02-2006) claims, compounds 305a-c (pg. 217), 307 (pg. 218) and 309a-c (pg. 219)	1-14, 17, 18 and 30-35
X	CA 2,605,680 A1 (KIM ET AL.) 02 November 2006 (02-11-2006) claims, Examples 135-137, pg. 216	1-15, 17-19 and 30-35
X	CA 2,603,125 A1 (KUBO ET AL.) 05 October 2006 (05-10-2006) claims, compound 12 (pg. 36)	1-4, 6-18 and 30-35
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y"
Date of the actual completion of the international search 21 May 2009 (21-05-2009)		Date of mailing of the international search report 16 June 2009 (16-06-2009)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476		Authorized officer Cara Weir 819- 934-2322

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2009/000228

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	CA 2,636,242 A1 (BLAKE ET AL.) 29 May 2008 (29-05-2008) entire document, particularly examples 77, 94, 99, 108, 112-115, 128-142, 149, 152, 154, 155, 160-163, 171, 172, 175 and 176	1-19 and 30-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2009/000228

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA 2611370A1	20-11-2006	AR 060061A1	21-05-2008
		EP 1957498A2	20-08-2008
		JP 2009504804T	05-02-2009
		KR 20080059112A	26-06-2008
		US 2007004675A1	04-01-2007
		US 2008064718A1	13-03-2008
		WO 2007107005A1	27-09-2007
		WO 2008041053A2	10-04-2008
CA 2608726A1	18-05-2007	AU 2005266803A1	02-02-2006
		AU 2006313456A1	18-05-2007
		BR PI0513982A	27-11-2007
		CA 2573538A1	02-02-2006
		CN 101031570A	05-09-2007
		CN 101248080A	20-08-2008
		EP 1781664A1	09-05-2007
		EP 1904504A2	02-04-2008
		JP 2008508192T	21-03-2008
		JP 2008540639T	20-11-2008
		KR 20070051876A	18-05-2007
		KR 20080027782A	28-03-2008
		MX 2007001216A	23-03-2007
		MX 2007014617A	11-02-2008
		RU 2007107167A	10-09-2008
		US 2006074056A1	06-04-2006
		US 2006287343A1	21-12-2006
		WO 2006010264A1	02-02-2006
		WO 2007054831A2	18-05-2007
		WO 2007054831A3	04-10-2007
CA 2573538A1	02-02-2006	AU 2005266803A1	02-02-2006
		AU 2006313456A1	18-05-2007
		BR PI0513982A	27-11-2007
		CA 2608726A1	18-05-2007
		CN 101031570A	05-09-2007
		CN 101248080A	20-08-2008
		EP 1781664A1	09-05-2007
		EP 1904504A2	02-04-2008
		JP 2008508192T	21-03-2008
		JP 2008540639T	20-11-2008
		KR 20070051876A	18-05-2007
		KR 20080027782A	28-03-2008
		MX 2007001216A	23-03-2007
		MX 2007014617A	11-02-2008
		RU 2007107167A	10-09-2008
		US 2006074056A1	06-04-2006
		US 2006287343A1	21-12-2006
		WO 2006010264A1	02-02-2006
		WO 2007054831A2	18-05-2007
		WO 2007054831A3	04-10-2007
CA 2605680A1	02-11-2006	AR 054262A1	13-06-2007
		AU 2006239216A1	02-11-2006
		CN 101248059A	20-08-2008
		EP 1881976A1	30-01-2008
		GT 200600181A	08-05-2007
		JP 2008539275T	13-11-2008
		KR 20080004617A	09-01-2008
		MX 2007013216A	12-12-2007
		NO 20076093A	25-01-2008
		US 2008312232A1	18-12-2008
		UY 29503A1	30-11-2006
		WO 2006116713A1	02-11-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2009/000228

CA	2603125A1	05-10-2006	AU	2006229343A1	05-10-2006
			CN	101189241A	28-05-2008
			EP	1870414A1	26-12-2007
			KR	20080007443A	21-01-2008
			MX	2007011953A	14-03-2008
			WO	2006104161A1	05-10-2006

CA	2636242A1	29-05-2008	AR	059246A1	19-03-2008
			EP	1989211A2	12-11-2008
			US	2007197537A1	23-08-2007
			WO	2008063202A2	29-05-2008
			WO	2008063202A3	22-01-2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2009/000228

(continuation from Box II)

It should be noted that all of the compounds exemplified in the description share the same core -M-Z-Ar- (with respect to Formula (I) D-M-Z-Ar-G of the claims) which is 7-(2-fluoro-phenoxy)thieno[3,2-*b*]pyridine, with the D substituent present at position 2 of the thienopyridine ring and the G substituent at position 4 of the phenoxy ring. As such, the search has been limited to compounds and compositions having this core structure.



No. 10-121775- -00000-0000

Fecha: 2010-10-01 11:41:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 253

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	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 ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CUBILLOS MENDOZA GERMAN ALONSO
Apoderado(a) y/o Representante de
METHYLGENE INC

REFERENCIA	Radicación No.	10 121775
	Solicitud internacional	PCT/CA2009/000228
	Fecha inicio fase nacional	05/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14358

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad XXXXXXXXXXXX, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

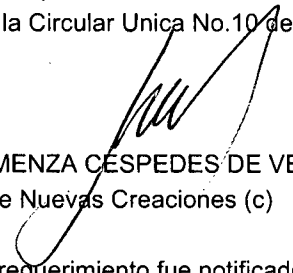
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 121775



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

05 NOV. 2010