



Delegatura de Pro.
División de Nue

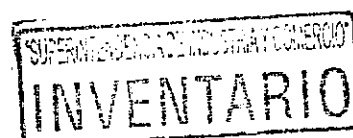
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-075260- -00000-0000

Fecha: 2011-06-16 14:14:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

PCT
SOLICITUD DE



PATENTE DE INVENCION PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

11-75260

54. TITULO: DERIVADOS DE TIENO [3,2-C]PIRIDINA COMO
INHIBIDORES DE QUINASAS PARA EL USO EN EL
TRATAMIENTO DEL CÁNCER

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 495/04, A61K 31/4365,
A61P 35/00

71. SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES

DOMICILIO: 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois
60064, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

000001



PETI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-075260-00000-0000

e radicación

Fecha: 2011-06-16 14:14:05
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 124

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.	☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I	☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ABBOTT LABORATORIES**
Dirección: 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Domicilio: Abbott Park, Illinois - ESTADOS
UNIDOS DE AMERICA
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.	☐	NIT	☐
C.E.	☐	Otro	☐
Número		Cual	

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**
Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**
Teléfono: **7560770** Fax: **7550158**
E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.	☒	NIT	☐
C.E.	☐	Otro	☐
Número		Cual	
39'779.654		TPA	70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

MICHAEL R. MICHAELIDES 4452 W. Gavin Lane Libertyville, IL 60048 ESTADOS UNIDOS DE AMERICA ROBIN R. FREY 1037 Shari Lane Libertyville, IL 60048 ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MICHAEL L. CURTIN 8625 113th Avenue Pleasant Prairie, WI 53158 ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
--	--

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.	<u>PCT/US2009/066725</u>	Fecha	<u>04/12/2009</u>
Publicación Internacional No.	<u>WO 2010/065825 A3</u>	Fecha	<u>10/06/2010</u>

⑥

Título (54)

DERIVADOS DE TIENO [3,2-C]PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE QUINASAS PARA EL
USO EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 495/04, A61K 31/4365, A61P 35/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	05/12/2008	61/120,281
US	08/07/2009	61/223,760

⑨

Comprobantes de pago Nos.

11-0053159

Fecha

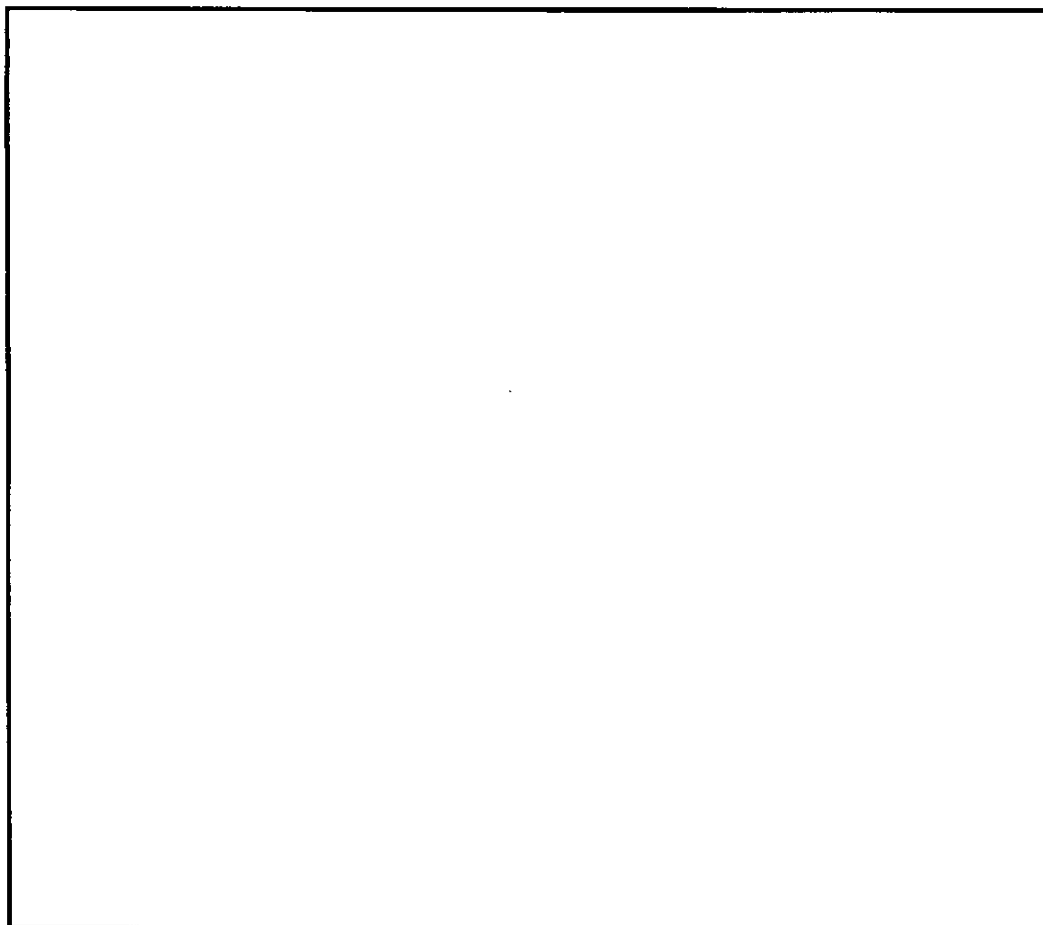
Junio 2 de 2011

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

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 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: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación, Formatos PCT/IB/306 (Notificación de un Cambio).

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39.779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

16 JUN. 2011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

000003

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0053159

Bogotá D.C., Junio 02 de 2011 - 14:08:30

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431334993	02/06/2011	10.497.500.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-075260- -00000-0000

Fecha: 2011-06-16 14:14:05
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 124

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 2 de 2011 - 14:08:33

El (los)

ABBOTT LABORATORIES

Domiciliados en

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
E.U.A.

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso - administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- Oblención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy 19 de Noviembre de 2008

en Abbott Park, Illinois,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

por ABBOTT LABORATORIES
(firma ilegible) Paul D. Yasger
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

I (we) the undersigned

ABBOTT LABORATORIES

Of

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to

and to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensgins; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters ~~they~~ may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 19 day of November, 2008

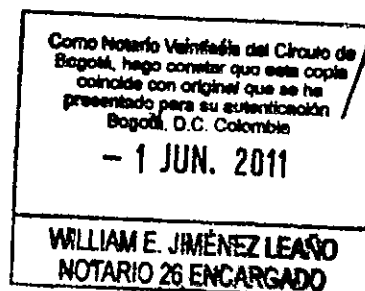
in Abbott Park, Illinois, USA 60064

by Paul D. Yasger, Assistant Secretary, DVP, Associate General Counsel
(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)

CASTELLANOS & CO
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyca.com

* Abbott at its sole discretion



Hoy 19 de Nov. del año 2008
compareció (eron) personalmente
Paul D. Yasger

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía) denominada
ABBOTT LABORATORIES

Certifico :

a) Que ABBOTT LABORATORIES

es una sociedad/Compañía legalmente constituida y
existente de acuerdo con las leyes de Estados Unidos de
América

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
EUA

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad /Compañía.

d) Que el Sr. Paul D. Yasger

esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
esta probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto*

(Ciudad) Abbott Park

(Estado) Illinois

Hoy 19 del Noviembre de 2008

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

On this 19 day of November of 2008
personally appeared Paul D. Yasger,
whom I know to be the person(s) who signed this document as
representative(s) of the Corporation /Company named
ABBOTT LABORATORIES

I certify:

a) That ABBOTT LABORATORIES

is a corporation (Company legally constituted and in
existence in accordance with the laws of United States of
America

b) That the domicile of said Corporation/Company is

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the
object set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

d) That Mr. Paul D. Yasger

is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The
aforementioned was duly proven through the following
documents and I duly certify having seen them*: Appointment
of Corporate Officer dated March 6, 2008 and signed by Mile
D. White, Chairman of the Board and Chief Executive Office of
Abbott Laboratories

(City) Abbott Park

(State) Illinois

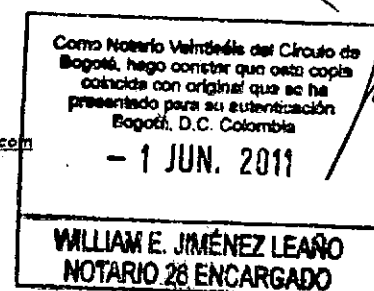
this 19th day of November of the year 2008

(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin



CASTELLANOS & CO
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tel.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com





SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
- This public document
2. has been signed by LINDA S LUTZ
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, MCHEMRY COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified.

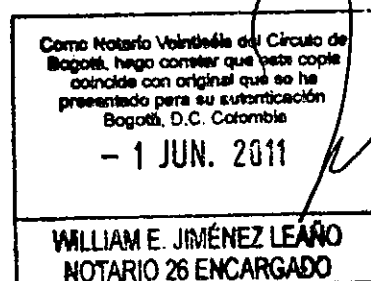
5. Springfield, Illinois
6. NOVEMBER 26, 2008
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. S08DL14032
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



-----TRADUCCION OFICIAL No. 081205-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.-----

(Adjunto a un documento de PODER de Abbott Laboratories)

(fdo) ilegible

Notario Público

SELLO OFICIAL

Notario Público – Estado de Illinois

LINDA S. LUTZ

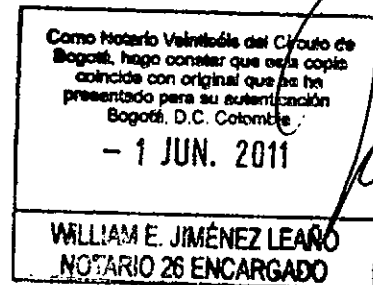
Mi comisión vence 07/23/11

ESTADO DE ILLINOIS

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA



(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por LINDA S. LUTZ

3. actuando en su calidad de Notario Público, Condado de McHenry

4. lleva el sello del Estado de Illinois

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized initials and a surname.

CERTIFICADO

5. en Springfield, Illinois
6. El día 26 de Noviembre de 2008
7. Por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S08DL14032
9. Sello
10. Firma: (fdo) Jesse White

JESSE WHITE

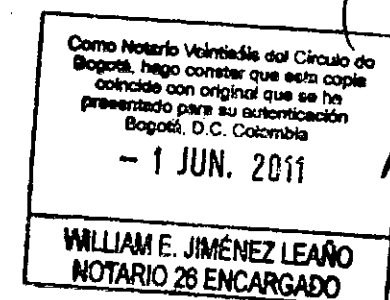
Secretario de Estado

Estado de Illinois

(Sello en oblea dorada)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Diciembre 17, 2008



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 June 2010 (10.06.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/065825 A3(51) International Patent Classification:
C07D 495/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2009/066725(22) International Filing Date:
4 December 2009 (04.12.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/120,281 5 December 2008 (05.12.2008) US
61/223,760 8 July 2009 (08.07.2009) US(71) Applicant (for all designated States except US): **AB-BOTT LABORATORIES** [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6008 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **MICHAELIDES, Michael, R.** [US/US]; 4452 W. Gavin Lane, Libertyville, IL 60048 (US).(74) Agent: **MUELLER, Lisa**; Polsinelli Shughart PC, 700 W. 47th Street, Suite 1000, Kansas City, MO 64112 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:
26 August 2010

(54) Title: THIENO [3, 2-C] PYRIDINE DERIVATIVES AS KINASE INHIBITORS FOR USE IN THE TREATMENT OF CANCER

(57) Abstract: Compounds that inhibit protein kinases such as Aurora-kinases and the VEGFR and PDGFR families of kinases, with an improved safety profile due to low CYP3A4 inhibition, compositions containing the compounds and methods of treating diseases using the compounds are disclosed.

WO 2010/065825 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/066725

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D495/04 A61K31/4365 A61P35/00
ADD.

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)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/010009 A1 (ABBOTT LAB [US]; BETSCHMANN PATRICK [US]; BURCHAT ANDREW F [US]; CALDE) 3 February 2005 (2005-02-03) claims 1, 23-28; example 703	1-5
A	WO 2007/067781 A2 (ABBOTT LAB [US]; MICHAELIDES MICHAEL R [US]; MCCLELLAN WILLIAM J [US];) 14 June 2007 (2007-06-14) claims 5-9; example 84D	1-5



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 document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *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* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 July 2010

Date of mailing of the international search report

14/07/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sáez Díaz, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/066725

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZIMMERMANN K ET AL: "Balancing oral exposure with Cyp3A4 inhibition in benzimidazole-based IGF-IR inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB LNKD-DOI:10.1016/J.BMCL.2008.05.104, vol. 18, no. 14, 15 July 2008 (2008-07-15), pages 4075-4080, XP022852901 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2008-06-21] the whole document	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/066725

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005010009 A1	03-02-2005	AT 419253 T	15-01-2009
		AU 2004259765 A1	03-02-2005
		AU 2009251083 A1	21-01-2010
		BR PI0412894 A	03-10-2006
		CA 2532982 A1	03-02-2005
		DK 1648905 T3	30-03-2009
		EP 1648905 A1	26-04-2006
		ES 2319302 T3	06-05-2009
		JP 2006528646 T	21-12-2006
		KR 20060056344 A	24-05-2006
		MX PA06000919 A	04-05-2006
		NZ 544712 A	25-09-2009
		PT 1648905 E	08-04-2009
		US 2005026944 A1	03-02-2005
WO 2007067781 A2	14-06-2007	CA 2631664 A1	14-06-2007
		CN 101336244 A	31-12-2008
		EP 1968979 A2	17-09-2008
		JP 2009518434 T	07-05-2009
		US 2007135387 A1	14-06-2007

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 June 2010 (10.06.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/065825 A2

- (51) International Patent Classification:
C07D 495/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/066725
- (22) International Filing Date:
4 December 2009 (04.12.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/120,281 5 December 2008 (05.12.2008) US
61/223,760 8 July 2009 (08.07.2009) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **AB-BOTT LABORATORIES** [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6008 (US).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): **MICHAELIDES, Michael, R.** [US/US]; 4452 W. Gavin Lane, Libertyville, IL 60048 (US).
- (74) Agent: **MUELLER, Lisa**; Polsinelli Shughart PC, 700 W. 47th Street, Suite 1000, Kansas City, MO 64112 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: KINASE INHIBITORS WITH IMPROVED CYP SAFETY PROFILE

(57) Abstract: Compounds that inhibit protein kinases such as Aurora-kinases and the VEGFR and PDGFR families of kinases, with an improved safety profile due to low CYP3A4 inhibition, compositions containing the compounds and methods of treating diseases using the compounds are disclosed.

KINASE INHIBITORS WITH IMPROVED CYP SAFETY PROFILE**FIELD OF THE INVENTION**

This invention pertains to compounds that inhibit protein kinases such as Aurora-kinases and the VEGFR and PDGFR families of kinases, and which have an improved safety profile due to low CYP3A4 inhibition, compositions containing the compounds, and methods of treating diseases using the compounds.

5

SEQUENCE LISTING

The instant application contains a Sequence Listing which has been submitted via EFS-Web and is hereby incorporated by reference in its entirety. Said ASCII copy, created on March 5, 2010, is named 9714WO01.txt, and is 943 bytes in size.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

Mitosis is a process by which a complete copy of a duplicated genome is segregated by the microtubule spindle apparatus into two daughter cells. Aurora-kinases, key mitotic regulators required for genome stability, have been found to be overexpressed in human tumors. There is therefore an existing need in the therapeutic arts for compounds which inhibit Aurora-kinases, compositions comprising the inhibitors and methods of treating diseases during which Aurora-kinases are unregulated or overexpressed.

15

The reversible phosphorylation of proteins is one of the primary biochemical mechanisms mediating eukaryotic cell signaling. This reaction is catalyzed by protein kinases that transfer the γ -phosphate group of ATP to hydroxyl groups on target proteins. 518 such enzymes exist in the human genome of which ~90 selectively catalyze the phosphorylation of tyrosine hydroxyl groups. Cytosolic tyrosine kinases reside intracellularly whereas receptor tyrosine kinases (RTKs) possess both extracellular and intracellular domains and function as membrane spanning cell surface receptors. As such, RTKs mediate the cellular responses to environmental signals and facilitate a broad range of cellular processes including proliferation, migration and survival.

20

25

RTK signaling pathways are normally highly regulated, yet their over-activation has been shown to promote the growth, survival and metastasis of cancer cells. Dysregulated RTK

signaling occurs through gene over-expression or mutation and has been correlated with the progression of various human cancers.

The VEGF receptor (VEGFR) family consists of three RTKs, KDR (kinase insert domain-containing receptor; VEGFR2), FLT1 (Fms-like tyrosine kinase; VEGFR1), and FLT4 (VEGFR3). These receptors mediate the biological function of the vascular endothelial growth factors (VEGF-A, -B, -C, -D, -E and placenta growth factor (PlGF)), a family of homodimeric glycoproteins that bind the VEGF receptors with varying affinities.

KDR is the major mediator of the mitogenic, angiogenic and permeability-enhancing effects of VEGF-A, hereafter referred to as VEGF. Many different cell types are able to produce VEGF, yet its biological activity is limited predominately to the vasculature by way of the endothelial cell-selective expression of KDR. Not surprisingly, the VEGF/KDR axis is a primary mediator of angiogenesis, the means by which new blood vessels are formed from preexisting vessels.

FLT1 binds VEGF, VEGF-B and placental growth factor. FLT1 is expressed on the surface of smooth muscle cells, monocytes and hematopoietic stem cells in addition to endothelial cells. Activation of FLT1 signaling results in the mobilization of marrow-derived endothelial progenitor cells that are recruited to tumors where they contribute to new blood vessel formation.

FLT4 mediates the signaling of VEGF-C and VEGF-D, which mediate formation of tumor-associated lymphatic vessels (lymphangiogenesis). Lymphatic vessels are one of the routes by which cancer cells disseminate from solid tumors during metastasis.

The PDGF receptor (PDGFR) family consists of five RTK's, PDGFR-a and -b, CSF1R, KIT, and FLT3.

The a and b isoforms of the platelet-derived growth factor (PDGF) receptors occur as homodimers or a/b heterodimers and are found most commonly on the surface of fibroblasts and smooth muscle cells. PDGFR-b contributes to tumor angiogenesis through the proliferation and migration of pericytes, the peri-endothelial cells that associate with and stabilize immature blood vessels. In gliomas, autocrine PDGFR stimulation, brought about by the co-expression of PDGF and PDGF receptors, mediates tumor cell proliferation and survival.

CSF-1R is encoded by the cellular homolog of the retroviral oncogene *v-fms* and is a major regulator of macrophage development. Macrophages are frequent components of tumor stroma and have been shown to modify the extracellular matrix in a manner beneficial to tumor growth and metastasis.

5 KIT is expressed by hematopoietic progenitor cells, mast cells, germ cells and by pacemaker cells in the gut (interstitial cells of Cajal). It contributes to tumor progression by two general mechanisms namely autocrine stimulation by its ligand, stem cell factor (SCF), and through mutations that result in ligand-independent kinase activity.

10 FLT3 is normally expressed on hematopoietic stem cells where its interaction with FLT3 ligand (FL) stimulates stem cell survival, proliferation and differentiation. In addition to being over-expressed in various leukemia cells, FLT3 is frequently mutated in hematological malignancies with approximately one-third of patients with acute myeloid leukemia (AML) harboring activating mutations.

15 The identification of effective small compounds which specifically inhibit signal transduction and cellular proliferation by modulating the activity of tyrosine kinases to regulate and modulate abnormal or inappropriate cell proliferation, differentiation, or metabolism is therefore desirable. In particular, the identification of methods and compounds that specifically inhibit the function of a tyrosine kinase which is essential for angiogenic processes or the formation of vascular hyperpermeability leading to edema, ascites, effusions, exudates, and
20 macromolecular extravasation and matrix deposition as well as associated disorders would be beneficial.

Administered drugs are eliminated from the body either by excretion or by metabolism to one or more metabolites. One class of metabolizing enzymes that is particularly important in the metabolism of drugs is the cytochrome P450 (also known as CYP or P450) family of enzymes.
25 This is a large family of isoenzymes which has been divided into over 15 subfamilies. The CYP3A subfamily, which includes CYP3A4, 3A5, 3A7 and 3A43 is responsible for the metabolism of about 60% of known therapeutic drugs. CYP3A4 in particular is the most abundant CYP isoenzyme in both liver and intestine and is involved in the metabolism of more than 50% of the clinically used drugs (Mechanism-Based Inhibition of Cytochrome P450 3A4 by
30 Therapeutic Drugs. Clin. Pharmacokinet, 2005, 44, 279-304). Like all other CYP enzymes, CYP3A4 is susceptible to both reversible and pseudo-irreversible or irreversible (mechanism

based) inhibition (Time-dependent CYP Inhibition. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2007, 3, 51-66). Their low substrate specificity makes the CYP enzymes susceptible to inhibition by a wide variety of structurally distinct drugs.

As a result of CYP inhibition, abrupt changes can occur with a co-administered agent in a single individual leading to a substantial increase or decrease in the blood and tissue concentrations of a drug or metabolite. These types of changes can alter a drug's safety and efficacy profile in profound ways, especially drugs with narrow therapeutic windows. As outlined in the FDA guidance to industry, a detailed evaluation of the CYP inhibition potential is required of all new drug candidates (Guidance for Industry. Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies in Vitro. US FDA April 1997).

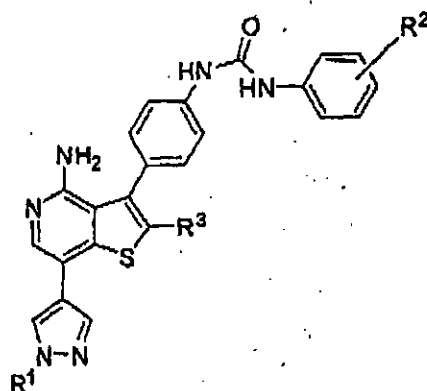
This issue of drug-drug interaction is very important in oncology treatment as patients are typically treated with multiple drugs. Thus, reducing the risk of such interaction is an important consideration in the development of novel cancer therapeutics.

While thienopyridine compounds disclosed in WO2005/010009 display potent inhibition of Aurora and PDGFR/VEGFR kinases, they may also be inhibitors of CYP3A4. This invention pertains to novel thienopyridines of formula I, which maintain potent inhibition of both Aurora kinases and the family of kinases encompassing PDGFR and VEGFR and also demonstrate at least a 10-30 fold reduction in CYP3A4 inhibition. Because the compounds of the present invention have significantly reduced CYP3A4 inhibition, they are expected to display low drug-drug interaction liability.

In addition to the reduction in CYP inhibition, the compounds of the invention have demonstrated their utility in additional assays utilized to assess the suitability of the compounds as drug candidates. For instance, the compounds of the invention demonstrate potency in whole cell assays (e.g., in the Human Umbilical Vein Endothelial Cell (HUVEC) assay and the assay measuring histone H3 phosphorylation and induction of polyploidy) and suitable pharmacokinetic properties (e.g., oral clearance and oral bioavailability), *in vivo* efficacy (e.g., Uterine Edema model, rodent flank and orthotopic tumor models), cardiovascular safety, CNS assessments and gastrointestinal assays.

SUMMARY OF THE INVENTION

In one embodiment, the present invention provides compounds of formula (I)



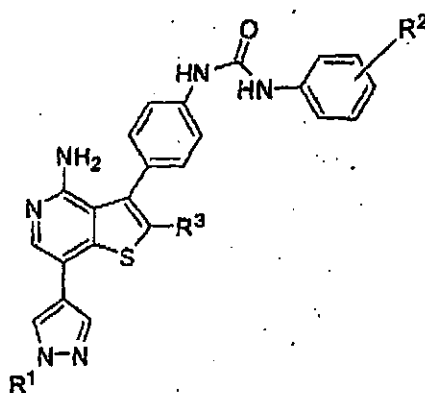
wherein

R^1 is hydroxyalkyl;

R^2 is selected from the group consisting of alkoxy, alkyl, halo, and haloalkoxy; and

R^3 is hydrogen or alkyl.

Still another embodiment pertains to methods of treating diseases involving mediation, overexpression or dysregulation of kinases in a mammal, the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of a compound having Formula I,



wherein

R^1 is hydroxyalkyl;

R^2 is selected from the group consisting of alkoxy, alkyl, halo, and haloalkoxy; and

5 R^3 is hydrogen or alkyl.

Another embodiment pertains to methods of treating acoustic neuroma, acute leukemia, acute lymphocytic leukemia, acute myelocytic leukemia (monocytic, myeloblastic, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocytoma, myelomonocytic and promyelocytic), acute t-cell
10 leukemia, basal cell carcinoma, bile duct carcinoma, bladder cancer, brain cancer, breast cancer, bronchogenic carcinoma, cervical cancer, chondrosarcoma, chordoma, choriocarcinoma, chronic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelocytic (granulocytic) leukemia, chronic myelogenous leukemia, colon cancer, colorectal cancer, craniopharyngioma, cystadenocarcinoma, diffuse large B-cell lymphoma, dysproliferative changes (dysplasias and
15 metaplasias), embryonal carcinoma, endometrial cancer, endotheliosarcoma, ependymoma, epithelial carcinoma, erythroleukemia, esophageal cancer, estrogen-receptor positive breast cancer, essential thrombocythemia, Ewing's tumor, fibrosarcoma, follicular lymphoma, germ cell testicular cancer, glioma, heavy chain disease, hemangioblastoma, hepatoma, hepatocellular cancer, hormone insensitive prostate cancer, leiomyosarcoma, liposarcoma, lung cancer,
20 lymphagiocndotheliosarcoma, lymphangiosarcoma, lymphoblastic leukemia, lymphoma (Hodgkin's and non-Hodgkin's), malignancies and hyperproliferative disorders of the bladder, breast, colon, lung, ovaries, pancreas, prostate, skin and uterus, lymphoid malignancies of T-cell or B-cell origin, leukemia, lymphoma, medullary carcinoma, medulloblastoma, melanoma, meningioma, mesothelioma, multiple myeloma, myelogenous leukemia, myeloma,
25 myxosarcoma, neuroblastoma, non-small cell lung cancer, oligodendroglioma, oral cancer, osteogenic sarcoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, papillary adenocarcinomas, papillary carcinoma, pinealoma, polycythemia vera, prostate cancer, rectal cancer, renal cell carcinoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, sebaceous gland carcinoma, seminoma, skin cancer, small cell lung carcinoma, solid tumors (carcinomas and sarcomas), small cell lung
30 cancer, stomach cancer, squamous cell carcinoma, synovioma, sweat gland carcinoma, thyroid cancer, Waldenström's macroglobulinemia, testicular tumors, uterine cancer and Wilms' tumor

in a mammal, the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of a compound of formula I, alone or in combination with radiotherapy.

Another embodiment pertains to methods of treating acoustic neuroma, acute leukemia, acute lymphocytic leukemia, acute myelocytic leukemia (monocytic, myeloblastic, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocytoma, myelomonocytic and promyelocytic), acute t-cell leukemia, basal cell carcinoma, bile duct carcinoma, bladder cancer, brain cancer, breast cancer, bronchogenic carcinoma, cervical cancer, chondrosarcoma, chordoma, choriocarcinoma, chronic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelocytic (granulocytic) leukemia, chronic myelogenous leukemia, colon cancer, colorectal cancer, craniopharyngioma, cystadenocarcinoma, diffuse large B-cell lymphoma, dysproliferative changes (dysplasias and metaplasias), embryonal carcinoma, endometrial cancer, endotheliosarcoma, ependymoma, epithelial carcinoma, erythroleukemia, esophageal cancer, estrogen-receptor positive breast cancer, essential thrombocythemia, Ewing's tumor, fibrosarcoma, follicular lymphoma, germ cell testicular cancer, glioma, heavy chain disease, hemangioblastoma, hepatoma, hepatocellular cancer, hormone insensitive prostate cancer, leiomyosarcoma, liposarcoma, lung cancer, lymphagioendotheliosarcoma, lymphangiosarcoma, lymphoblastic leukemia, lymphoma (Hodgkin's and non-Hodgkin's), malignancies and hyperproliferative disorders of the bladder, breast, colon, lung, ovaries, pancreas, prostate, skin and uterus, lymphoid malignancies of T-cell or B-cell origin, leukemia, lymphoma, medullary carcinoma, medulloblastoma, melanoma, meningioma, mesothelioma, multiple myeloma, myelogenous leukemia, myeloma, myxosarcoma, neuroblastoma, non-small cell lung cancer, oligodendroglioma, oral cancer, osteogenic sarcoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, papillary adenocarcinomas, papillary carcinoma, pinealoma, polycythemia vera, prostate cancer, rectal cancer, renal cell carcinoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, sebaceous gland carcinoma, seminoma, skin cancer, small cell lung carcinoma, solid tumors (carcinomas and sarcomas), small cell lung cancer, stomach cancer, squamous cell carcinoma, synovioma, sweat gland carcinoma, thyroid cancer, Waldenström's macroglobulinemia, testicular tumors, uterine cancer and Wilms' tumor in a mammal, the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(3-fluorophenyl)urea, alone or in combination with radiotherapy.

Another embodiment pertains to methods of treating acoustic neuroma, acute leukemia, acute lymphocytic leukemia, acute myelocytic leukemia (monocytic, myeloblastic, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocytoma, myelomonocytic and promyelocytic), acute t-cell leukemia, basal cell carcinoma, bile duct carcinoma, bladder cancer, brain cancer, breast cancer, 5 bronchogenic carcinoma, cervical cancer, chondrosarcoma, chordoma, choriocarcinoma, chronic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelocytic (granulocytic) leukemia, chronic myelogenous leukemia, colon cancer, colorectal cancer, craniopharyngioma, cystadenocarcinoma, diffuse large B-cell lymphoma, dysproliferative changes (dysplasias and metaplasias), embryonal carcinoma, endometrial cancer, endotheliosarcoma, ependymoma, 10 epithelial carcinoma, erythroleukemia, esophageal cancer, estrogen-receptor positive breast cancer, essential thrombocythemia, Ewing's tumor, fibrosarcoma, follicular lymphoma, germ cell testicular cancer, glioma, heavy chain disease, hemangioblastoma, hepatoma, hepatocellular cancer, hormone insensitive prostate cancer, leiomyosarcoma, liposarcoma, lung cancer, lymphogioendotheliosarcoma, lymphangiosarcoma, lymphoblastic leukemia, lymphoma 15 (Hodgkin's and non-Hodgkin's), malignancies and hyperproliferative disorders of the bladder, breast, colon, lung, ovaries, pancreas, prostate, skin and uterus, lymphoid malignancies of T-cell or B-cell origin, leukemia, lymphoma, medullary carcinoma, medulloblastoma, melanoma, meningioma, mesothelioma, multiple myeloma, myelogenous leukemia, myeloma, myxosarcoma, neuroblastoma, non-small cell lung cancer, oligodendroglioma, oral cancer, 20 osteogenic sarcoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, papillary adenocarcinomas, papillary carcinoma, pinealoma, polycythemia vera, prostate cancer, rectal cancer, renal cell carcinoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, sebaceous gland carcinoma, seminoma, skin cancer, small cell lung carcinoma, solid tumors (carcinomas and sarcomas), small cell lung cancer, stomach cancer, squamous cell carcinoma, synovioma, sweat gland carcinoma, thyroid 25 cancer, Waldenström's macroglobulinemia, testicular tumors, uterine cancer and Wilms' tumor in a mammal, the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl} phenyl)-*N'*-[4-(difluoromethoxy)phenyl]urea, alone or in combination with radiotherapy.

Another embodiment pertains to methods of treating acoustic neuroma, acute leukemia, 30 acute lymphocytic leukemia, acute myelocytic leukemia (monocytic, myeloblastic, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocytoma, myelomonocytic and promyelocytic), acute t-cell

leukemia, basal cell carcinoma, bile duct carcinoma, bladder cancer, brain cancer, breast cancer, bronchogenic carcinoma, cervical cancer, chondrosarcoma, chordoma, choriocarcinoma, chronic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelocytic (granulocytic) leukemia, chronic myelogenous leukemia, colon cancer, colorectal cancer, craniopharyngioma,

5 cystadenocarcinoma, diffuse large B-cell lymphoma, dysproliferative changes (dysplasias and metaplasias), embryonal carcinoma, endometrial cancer, endotheliosarcoma, ependymoma, epithelial carcinoma, erythroleukemia, esophageal cancer, estrogen-receptor positive breast cancer, essential thrombocythemia, Ewing's tumor, fibrosarcoma, follicular lymphoma, germ cell testicular cancer, glioma, heavy chain disease, hemangioblastoma, hepatoma, hepatocellular

10 cancer, hormone insensitive prostate cancer, leiomyosarcoma, liposarcoma, lung cancer, lymphagioendotheliosarcoma, lymphangiosarcoma, lymphoblastic leukemia, lymphoma (Hodgkin's and non-Hodgkin's), malignancies and hyperproliferative disorders of the bladder, breast, colon, lung, ovaries, pancreas, prostate, skin and uterus, lymphoid malignancies of T-cell or B-cell origin, leukemia, lymphoma, medullary carcinoma, medulloblastoma, melanoma,

15 meningioma, mesothelioma, multiple myeloma, myelogenous leukemia, myeloma, myxosarcoma, neuroblastoma, non-small cell lung cancer, oligodendroglioma, oral cancer, osteogenic sarcoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, papillary adenocarcinomas, papillary carcinoma, pinealoma, polycythemia vera, prostate cancer, rectal cancer, renal cell carcinoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, sebaceous gland carcinoma, seminoma, skin

20 cancer, small cell lung carcinoma, solid tumors (carcinomas and sarcomas), small cell lung cancer, stomach cancer, squamous cell carcinoma, synovioma, sweat gland carcinoma, thyroid cancer, Waldenström's macroglobulinemia, testicular tumors, uterine cancer and Wilms' tumor in a mammal, the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of

25 *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-hydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl]-*N*-(3-methylphenyl)urea, alone or in combination with radiotherapy.

Another embodiment pertains to methods of treating acoustic neuroma, acute leukemia, acute lymphocytic leukemia, acute myelocytic leukemia (monocytic, myeloblastic, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocytoma, myelomonocytic and promyelocytic), acute t-cell leukemia, basal cell carcinoma, bile duct carcinoma, bladder cancer, brain cancer, breast cancer,

30 bronchogenic carcinoma, cervical cancer, chondrosarcoma, chordoma, choriocarcinoma, chronic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelocytic (granulocytic) leukemia, chronic

myelogenous leukemia, colon cancer, colorectal cancer, craniopharyngioma, cystadenocarcinoma, diffuse large B-cell lymphoma, dysproliferative changes (dysplasias and metaplasias), embryonal carcinoma, endometrial cancer, endotheliosarcoma, ependymoma, epithelial carcinoma, erythroleukemia, esophageal cancer, estrogen-receptor positive breast cancer, essential thrombocythemia, Ewing's tumor, fibrosarcoma, follicular lymphoma, germ cell testicular cancer, glioma, heavy chain disease, hemangioblastoma, hepatoma, hepatocellular cancer, hormone insensitive prostate cancer, leiomyosarcoma, liposarcoma, lung cancer, lymphangiocndotheliosarcoma, lymphangiosarcoma, lymphoblastic leukemia, lymphoma (Hodgkin's and non-Hodgkin's), malignancies and hyperproliferative disorders of the bladder, breast, colon, lung, ovaries, pancreas, prostate, skin and uterus, lymphoid malignancies of T-cell or B-cell origin, leukemia, lymphoma, medullary carcinoma, medulloblastoma, melanoma, meningioma, mesothelioma, multiple myeloma, myelogenous leukemia, myeloma, myxosarcoma, neuroblastoma, non-small cell lung cancer, oligodendroglioma, oral cancer, osteogenic sarcoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, papillary adenocarcinomas, papillary carcinoma, pinealoma, polycythemia vera, prostate cancer, rectal cancer, renal cell carcinoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, sebaceous gland carcinoma, seminoma, skin cancer, small cell lung carcinoma, solid tumors (carcinomas and sarcomas), small cell lung cancer, stomach cancer, squamous cell carcinoma, synovioma, sweat gland carcinoma, thyroid cancer, Waldenström's macroglobulinemia, testicular tumors, uterine cancer and Wilms' tumor in a mammal, the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea, alone or in combination with radiotherapy.

Another embodiment pertains to methods of treating acoustic neuroma, acute leukemia, acute lymphocytic leukemia, acute myelocytic leukemia (monocytic, myeloblastic, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocytoma, myelomonocytic and promyelocytic), acute t-cell leukemia, basal cell carcinoma, bile duct carcinoma, bladder cancer, brain cancer, breast cancer, bronchogenic carcinoma, cervical cancer, chondrosarcoma, chordoma, choriocarcinoma, chronic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelocytic (granulocytic) leukemia, chronic myelogenous leukemia, colon cancer, colorectal cancer, craniopharyngioma, cystadenocarcinoma, diffuse large B-cell lymphoma, dysproliferative changes (dysplasias and metaplasias), embryonal carcinoma, endometrial cancer, endotheliosarcoma, ependymoma,

epithelial carcinoma, erythroleukemia, esophageal cancer, estrogen-receptor positive breast cancer, essential thrombocythemia, Ewing's tumor, fibrosarcoma, follicular lymphoma, germ cell testicular cancer, glioma, heavy chain disease, hemangioblastoma, hepatoma, hepatocellular cancer, hormone insensitive prostate cancer, leiomyosarcoma, liposarcoma, lung cancer, lymphagioendotheliosarcoma, lymphangiosarcoma, lymphoblastic leukemia, lymphoma (Hodgkin's and non-Hodgkin's), malignancies and hyperproliferative disorders of the bladder, breast, colon, lung, ovaries, pancreas, prostate, skin and uterus, lymphoid malignancies of T-cell or B-cell origin, leukemia, lymphoma, medullary carcinoma, medulloblastoma, melanoma, meningioma, mesothelioma, multiple myeloma, myelogenous leukemia, myeloma, myxosarcoma, neuroblastoma, non-small cell lung cancer, oligodendroglioma, oral cancer, osteogenic sarcoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, papillary adenocarcinomas, papillary carcinoma, pinealoma, polycythemia vera, prostate cancer, rectal cancer, renal cell carcinoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, sebaceous gland carcinoma, seminoma, skin cancer, small cell lung carcinoma, solid tumors (carcinomas and sarcomas), small cell lung cancer, stomach cancer, squamous cell carcinoma, synovioma, sweat gland carcinoma, thyroid cancer, Waldenström's macroglobulinemia, testicular tumors, uterine cancer and Wilms' tumor in a mammal, the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of *N*-(4-(4-amino-7-(1-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl)thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl)-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea, alone or in combination with radiotherapy.

Another embodiment pertains to compositions comprising an excipient and a therapeutically effective amount of a compound of formula 1, and a therapeutically effective amount of one additional therapeutic agent or more than one additional therapeutic agent.

Another embodiment pertains to compositions comprising an excipient and a therapeutically effective amount of *N*-(4-(4-amino-7-(1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl)-*N'*-(3-fluorophenyl)urea, and a therapeutically effective amount of one additional therapeutic agent or more than one additional therapeutic agent.

Another embodiment pertains to compositions comprising an excipient and a therapeutically effective amount of *N*-(4-(4-amino-7-(1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl)-*N'*-(4-(difluoromethoxy)phenyl)urea, and a therapeutically

effective amount of one additional therapeutic agent or more than one additional therapeutic agent.

Another embodiment pertains to compositions comprising an excipient and a therapeutically effective amount of *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-hydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl]-*N'*-(3-methylphenyl)urea, and a therapeutically effective amount of one additional therapeutic agent or more than one additional therapeutic agent.

Another embodiment pertains to compositions comprising an excipient and a therapeutically effective amount of *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea, and a therapeutically effective amount of one additional therapeutic agent or more than one additional therapeutic agent.

Another embodiment pertains to compositions comprising an excipient and a therapeutically effective amount of a *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl]-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea, and a therapeutically effective amount of one additional therapeutic agent or more than one additional therapeutic agent.

Still another embodiment pertains to methods of treating diseases involving mediation, overexpression or dysregulation of kinases in a mammal, the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of a compound of formula I, and a therapeutically effective amount of one additional therapeutic agent or more than one additional therapeutic agent alone or in combination with radiotherapy.

Still another embodiment pertains to methods of treating diseases involving mediation, overexpression or dysregulation of kinases in a mammal, the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(3-fluorophenyl)urea, and a therapeutically effective amount of one additional therapeutic agent or more than one additional therapeutic agent alone or in combination with radiotherapy.

Still another embodiment pertains to methods of treating diseases involving mediation, overexpression or dysregulation of kinases in a mammal, the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(4-(difluoromethoxy)phenyl)urea, and a therapeutically

effective amount of one additional therapeutic agent or more than one additional therapeutic agent alone or in combination with radiotherapy.

Still another embodiment pertains to methods of treating diseases involving mediation, overexpression or dysregulation of kinases in a mammal, the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-hydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl]-*N'*-(3-methylphenyl)urea, and a therapeutically effective amount of one additional therapeutic agent or more than one additional therapeutic agent alone or in combination with radiotherapy.

Still another embodiment pertains to methods of treating diseases involving mediation, overexpression or dysregulation of kinases in a mammal, the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea, and a therapeutically effective amount of one additional therapeutic agent or more than one additional therapeutic agent alone or in combination with radiotherapy.

Still another embodiment pertains to methods of treating diseases involving mediation, overexpression or dysregulation of kinases in a mammal, the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl]-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea, and a therapeutically effective amount of one additional therapeutic agent or more than one additional therapeutic agent alone or in combination with radiotherapy.

Another embodiment pertains to methods of treating pediatric cancer or neoplasm such as embryonal rhabdomyosarcoma, pediatric acute lymphoblastic leukemia, pediatric acute myelogenous leukemia, pediatric alveolar rhabdomyosarcoma, pediatric anaplastic ependymoma, pediatric anaplastic large cell lymphoma, pediatric anaplastic medulloblastoma, pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system, pediatric biphenotypic acute leukemia, pediatric Burkitts lymphoma, pediatric cancers of Ewing's family of tumors such as primitive neuroectodermal tumors, pediatric diffuse anaplastic Wilms' tumor, pediatric favorable histology Wilms' tumor, pediatric glioblastoma, pediatric medulloblastoma, pediatric neuroblastoma, pediatric neuroblastoma-derived myelocytomatosis, pediatric pre-B-cell cancers (such as leukemia), pediatric osteosarcoma, pediatric rhabdoid kidney tumor, pediatric

rhabdomyosarcoma, and pediatric T-cell cancers such as lymphoma and skin cancer, , the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of a compound of formula I, alone or in combination with radiotherapy.

Another embodiment pertains to methods of treating pediatric cancer or neoplasm such as embryonal rhabdomyosarcoma, pediatric acute lymphoblastic leukemia, pediatric acute myelogenous leukemia, pediatric alveolar rhabdomyosarcoma, pediatric anaplastic ependymoma, pediatric anaplastic large cell lymphoma, pediatric anaplastic medulloblastoma, pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system, pediatric biphenotypic acute leukemia, pediatric Burkitts lymphoma, pediatric cancers of Ewing's family of tumors such as primitive neuroectodermal tumors, pediatric diffuse anaplastic Wilm's tumor, pediatric favorable histology Wilm's tumor, pediatric glioblastoma, pediatric medulloblastoma, pediatric neuroblastoma, pediatric neuroblastoma-derived myelocytomatosis, pediatric pre-B-cell cancers (such as leukemia), pediatric osteosarcoma, pediatric rhabdoid kidney tumor, pediatric rhabdomyosarcoma, and pediatric T-cell cancers such as lymphoma and skin cancer, , the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N*-(3-fluorophenyl)urea, alone or in combination with radiotherapy.

Another embodiment pertains to methods of treating pediatric cancer or neoplasm such as embryonal rhabdomyosarcoma, pediatric acute lymphoblastic leukemia, pediatric acute myelogenous leukemia, pediatric alveolar rhabdomyosarcoma, pediatric anaplastic ependymoma, pediatric anaplastic large cell lymphoma, pediatric anaplastic medulloblastoma, pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system, pediatric biphenotypic acute leukemia, pediatric Burkitts lymphoma, pediatric cancers of Ewing's family of tumors such as primitive neuroectodermal tumors, pediatric diffuse anaplastic Wilm's tumor, pediatric favorable histology Wilm's tumor, pediatric glioblastoma, pediatric medulloblastoma, pediatric neuroblastoma, pediatric neuroblastoma-derived myelocytomatosis, pediatric pre-B-cell cancers (such as leukemia), pediatric osteosarcoma, pediatric rhabdoid kidney tumor, pediatric rhabdomyosarcoma, and pediatric T-cell cancers such as lymphoma and skin cancer, , the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N*-(4-(difluoromethoxy)phenyl)urea, alone or in combination with radiotherapy.

Another embodiment pertains to methods of treating pediatric cancer or neoplasm such as embryonal rhabdomyosarcoma, pediatric acute lymphoblastic leukemia, pediatric acute myelogenous leukemia, pediatric alveolar rhabdomyosarcoma, pediatric anaplastic ependymoma, pediatric anaplastic large cell lymphoma, pediatric anaplastic medulloblastoma, pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system, pediatric biphenotypic acute leukemia, pediatric Burkitts lymphoma, pediatric cancers of Ewing's family of tumors such as primitive neuroectodermal tumors, pediatric diffuse anaplastic Wilms tumor, pediatric favorable histology Wilms tumor, pediatric glioblastoma, pediatric medulloblastoma, pediatric neuroblastoma, pediatric neuroblastoma-derived myelocytomatosis, pediatric pre-B-cell cancers (such as leukemia), pediatric osteosarcoma, pediatric rhabdoid kidney tumor, pediatric rhabdomyosarcoma, and pediatric T-cell cancers such as lymphoma and skin cancer, the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of *N*-(4-(4-amino-7-(1-[(2*S*)-2-hydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl)thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl)-*N'*-(3-methylphenyl)urea, alone or in combination with radiotherapy.

Another embodiment pertains to methods of treating pediatric cancer or neoplasm such as embryonal rhabdomyosarcoma, pediatric acute lymphoblastic leukemia, pediatric acute myelogenous leukemia, pediatric alveolar rhabdomyosarcoma, pediatric anaplastic ependymoma, pediatric anaplastic large cell lymphoma, pediatric anaplastic medulloblastoma, pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system, pediatric biphenotypic acute leukemia, pediatric Burkitts lymphoma, pediatric cancers of Ewing's family of tumors such as primitive neuroectodermal tumors, pediatric diffuse anaplastic Wilms tumor, pediatric favorable histology Wilms tumor, pediatric glioblastoma, pediatric medulloblastoma, pediatric neuroblastoma, pediatric neuroblastoma-derived myelocytomatosis, pediatric pre-B-cell cancers (such as leukemia), pediatric osteosarcoma, pediatric rhabdoid kidney tumor, pediatric rhabdomyosarcoma, and pediatric T-cell cancers such as lymphoma and skin cancer, the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of *N*-(4-(4-amino-7-(1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl)-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea, alone or in combination with radiotherapy.

Another embodiment pertains to methods of treating pediatric cancer or neoplasm such as embryonal rhabdomyosarcoma, pediatric acute lymphoblastic leukemia, pediatric acute myelogenous leukemia, pediatric alveolar rhabdomyosarcoma, pediatric anaplastic ependymoma,

pediatric anaplastic large cell lymphoma, pediatric anaplastic medulloblastoma, pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system, pediatric biphenotypic acute leukemia, pediatric Burkitt's lymphoma, pediatric cancers of Ewing's family of tumors such as primitive neuroectodermal tumors, pediatric diffuse anaplastic Wilm's tumor, pediatric favorable histology
 5 Wilm's tumor, pediatric glioblastoma, pediatric medulloblastoma, pediatric neuroblastoma, pediatric neuroblastoma-derived myelocytomatosis, pediatric pre-B-cell cancers (such as leukemia), pediatric osteosarcoma, pediatric rhabdoid kidney tumor, pediatric rhabdomyosarcoma, and pediatric T-cell cancers such as lymphoma and skin cancer, the methods comprising administering thereto a therapeutically effective amount of *N*-[4-(4-amino-
 10 7-{1-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl]-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea, alone or in combination with radiotherapy.

Still another embodiment pertains to compounds

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(3-
 15 fluorophenyl)urea;
N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(4-(difluoromethoxy)phenyl)urea;
N-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-hydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl]-
N'-(3-methylphenyl)urea;
 20 *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea; and
N-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl]-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea and therapeutically acceptable salts thereof.

Still another embodiment pertains to *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-
 25 yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(3-fluorophenyl)urea.

Still another embodiment pertains to *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-
 yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(4-(difluoromethoxy)phenyl)urea.

Still another embodiment pertains to *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-hydroxypropyl]-1*H*-
 pyrazol-4-yl}thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl]-*N'*-(3-methylphenyl)urea.

30 Still another embodiment pertains to *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea.

Still another embodiment pertains to *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl]-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea.

Still another embodiment pertains to a compound of formula I, and therapeutically acceptable salts, prodrugs, esters, amides, salts of prodrugs, salts of esters, and salts of amides thereof.

Still another embodiment pertains to *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(3-fluorophenyl)urea, and therapeutically acceptable salts, prodrugs, esters, amides, salts of prodrugs, salts of esters, and salts of amides thereof.

Still another embodiment pertains to *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(4-(difluoromethoxy)phenyl)urea, and therapeutically acceptable salts, prodrugs, esters, amides, salts of prodrugs, salts of esters, and salts of amides thereof.

Still another embodiment pertains to *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-hydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl]-*N'*-(3-methylphenyl)urea, and therapeutically acceptable salts, prodrugs, esters, amides, salts of prodrugs, salts of esters, and salts of amides thereof.

Still another embodiment pertains to *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea, and therapeutically acceptable salts, prodrugs, esters, amides, salts of prodrugs, salts of esters, and salts of amides thereof.

Still another embodiment pertains to *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl]-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea, and therapeutically acceptable salts, prodrugs, esters, amides, salts of prodrugs, salts of esters, and salts of amides thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Variable moieties of compounds herein are represented by identifiers (capital letters with numerical and/or alphabetical superscripts) and may be specifically embodied.

It is meant to be understood that proper valences are maintained for all moieties and combinations thereof, and that monovalent moieties having more than one atom are attached through their left ends.

5 It is also meant to be understood that a specific embodiment of a variable moiety may be the same or different as another specific embodiment having the same identifier.

The term "alkoxy," as used herein, refers to an alkyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

10 The term "alkyl," as used herein, refers to a group derived from a straight or branched chain saturated hydrocarbon containing from one to ten carbon atoms.

The terms "halo" and "halogen," as used herein, refer to F, Cl, Br, or I.

The term "haloalkoxy," as used herein, refers to a haloalkyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

15 The term "haloalkyl," as used herein, refers to an alkyl group, as defined herein, substituted with at least one halogen, as defined herein.

The term "hydroxy," as used herein, refers to a -OH group.

The term "hydroxyalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with at least one hydroxy group.

20 The term "KDR" means kinase insert domain receptor (a type III receptor tyrosine kinase) and is also known as FLK1, VEGFR, VEGFR2, and CD309.

The term "VEGFR" means vascular endothelial growth factor receptor.

The term "PDGFR" means platelet-derived growth factor receptor.

25 Compounds of this invention may contain asymmetrically substituted carbon atoms in the R or S configuration, wherein the terms "R" and "S" are as defined in Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Compounds having asymmetrically substituted carbon atoms with equal amounts of R and S configurations are racemic at those atoms. Atoms having excess of one configuration over the other are assigned the configuration in excess, preferably an excess of about 85%-90%, more preferably an excess of about 95%-99%, and still more preferably an excess greater than about

99%. Accordingly, this invention is meant to embrace racemic mixtures and relative and absolute diastereoisomers of the compounds thereof.

Compounds of this invention may also contain carbon-carbon double bonds or carbon-nitrogen double bonds in the E or Z configuration, wherein the term "E" represents higher order
5 substituents on opposite sides of the carbon-carbon or carbon-nitrogen double bond and the term "Z" represents higher order substituents on the same side of the carbon-carbon or carbon-nitrogen double bond as determined by the Cahn-Ingold-Prelog Priority Rules. The compounds of this invention may also exist as a mixture of "E" and "Z" isomers.

Compounds of this invention may also exist as tautomers or equilibrium mixtures
10 thereof wherein a proton of a compound shifts from one atom to another. Examples of tautomers include, but are not limited to, keto-enol, phenol-keto, oxime-nitroso, nitro-aci, imine-enamine and the like.

Compounds of this invention containing NH, C(O)OH, OH or SH moieties may have attached thereto prodrug-forming moieties. The prodrug-forming moieties are removed by
15 metabolic processes and release the compounds having the freed NH, C(O)OH, OH or SH in vivo. Prodrugs are useful for adjusting such pharmacokinetic properties of the compounds as solubility and/or hydrophobicity, absorption in the gastrointestinal tract, bioavailability, tissue penetration, and rate of clearance.

Metabolites of compounds of this invention produced by in vitro or in vivo metabolic
20 processes, may also have utility for treating diseases associated with overexpression or dysregulation of protein kinases.

Certain precursor compounds which may be metabolized in vitro or in vivo to form compounds of this invention may also have utility for treating diseases associated with overexpression or dysregulation of protein kinases.

Compounds of this invention may exist as acid addition salts, basic addition salts or
25 zwitterions. Salts of compounds having Formula I are prepared during their isolation or following their purification. Acid addition salts are those derived from the reaction of a compound of this invention with acid. Accordingly, salts including the acetate, adipate, alginate, bicarbonate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate (besylate), bisulfate, butyrate,
30 camphorate, camphorsulfonate, digluconate, formate, fumarate, glycerophosphate, glutamate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, lactobionate,

lactate, malate, mesitylenesulfonate, methanesulfonate, naphthylenesulfonate, nicotinate, oxalate, pantoate, pectinate, persulfate, phosphate, picrate, propionate, succinate, tartrate, thiocyanate, trichloroacetic, trifluoroacetic, para-toluenesulfonate and undecanoate salts of the compounds of this invention are meant to be embraced by this invention. Basic addition salts of
5 compounds are those derived from the reaction of the compounds of this invention with the bicarbonate, carbonate, hydroxide or phosphate of cations such as lithium, sodium, potassium, calcium and magnesium.

Compounds having Formula I may be administered, for example, buccally, ophthalmically,
10 orally, osmotically, parenterally (intramuscularly, intraperitoneally intrasternally, intravenously, subcutaneously), rectally, topically, transdermally, vaginally and intraarterially as well as by intraarticular injection, infusion, and placement in the body, such as, for example, the vasculature.

15 Therapeutically effective amounts of a compound having Formula I depend on recipient of treatment, disease treated and severity thereof, composition comprising it, time of administration, route of administration, duration of treatment, potency, rate of clearance and whether or not another drug is co-administered. The amount of a compound having Formula I used to make a composition to be administered daily to a patient in a single dose or in divided
20 doses is from about 0.03 to about 200 mg/kg body weight. Single dose compositions contain these amounts or a combination of submultiples thereof.

Compounds having Formula I may be administered with or without an excipient. Excipients include, but are not limited to, encapsulators and additives such as absorption
25 accelerators, antioxidants, binders, buffers, coating agents, coloring agents, diluents, disintegrating agents, emulsifiers, extenders, fillers, flavoring agents, humectants, lubricants, perfumes, preservatives, propellants, releasing agents, sterilizing agents, sweeteners, solubilizers, wetting agents, mixtures thereof and the like.

30 Excipients for preparation of compositions comprising a compound having Formula I to be administered orally include, but are not limited to, agar, alginic acid, aluminum hydroxide,

benzyl alcohol, benzyl benzoate, 1,3-butylene glycol, carbomers, castor oil, cellulose, cellulose acetate, cocoa butter, corn starch, corn oil, cottonseed oil, cross-povidone, diglycerides, ethanol, ethyl cellulose, ethyl laureate, ethyl oleate, fatty acid esters, gelatin, germ oil, glucose, glycerol, groundnut oil, hydroxypropylmethyl cellulose, isopropanol, isotonic saline, lactose, magnesium hydroxide, magnesium stearate, malt, mannitol, monoglycerides, olive oil, peanut oil, potassium phosphate salts, potato starch, povidone, propylene glycol, Ringer's solution, safflower oil, sesame oil, sodium carboxymethyl cellulose, sodium phosphate salts, sodium lauryl sulfate, sodium sorbitol, soybean oil, stearic acids, stearyl fumarate, sucrose, surfactants, talc, tragacanth, tetrahydrofurfuryl alcohol, triglycerides, water, mixtures thereof and the like. Excipients for preparation of compositions comprising a compound having Formula I to be administered ophthalmically or orally include, but are not limited to, 1,3-butylene glycol, castor oil, corn oil, cottonseed oil, ethanol, fatty acid esters of sorbitan, germ oil, groundnut oil, glycerol, isopropanol, olive oil, polyethylene glycols, propylene glycol, sesame oil, water, mixtures thereof and the like. Excipients for preparation of compositions comprising a compound having Formula I to be administered osmotically include, but are not limited to, chlorofluorohydrocarbons, ethanol, water, mixtures thereof and the like. Excipients for preparation of compositions comprising a compound having Formula I to be administered parenterally include, but are not limited to, 1,3-butanediol, castor oil, corn oil, cottonseed oil, dextrose, germ oil, groundnut oil, liposomes, oleic acid, olive oil, peanut oil, Ringer's solution, safflower oil, sesame oil, soybean oil, U.S.P. or isotonic sodium chloride solution, water, mixtures thereof and the like. Excipients for preparation of compositions comprising a compound having Formula I to be administered rectally or vaginally include, but are not limited to, cocoa butter, polyethylene glycol, wax, mixtures thereof and the like.

Compounds having Formula I are expected to be useful when used with alkylating agents, angiogenesis inhibitors, antibodies, antimetabolites, antimetotics, antiproliferatives, aurora kinase inhibitors, other apoptosis promoters (for example, Bcl-xL, Bcl-w and Bcl-1) inhibitors, Bcr-Abl kinase inhibitors, BiTE (Bi-Specific T cell Engager) antibodies, biologic response modifiers, cyclin-dependent kinase inhibitors, cell cycle inhibitors, cyclooxygenase-2 inhibitors, DVD's, leukemia viral oncogene homolog (ErbB2) receptor inhibitors, growth factor inhibitors, heat shock protein (HSP)-90 inhibitors, histone deacetylase

(HDAC) inhibitors, hormonal therapeutics, immunologicals, inhibitors of apoptosis proteins (IAP's) intercalating antibiotics, kinase inhibitors, mammalian target of rapamycin inhibitors, microRNA's mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase inhibitors, multivalent binding proteins, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), poly ADP (adenosine diphosphate)-ribose polymerase (PARP) inhibitors, platinum chemotherapeutics, polo-like kinase (Plk) inhibitors, proteasome inhibitors, purine analogs, pyrimidine analogs, receptor tyrosine kinase inhibitors, retinoids/deltoids plant alkaloids, small inhibitory ribonucleic acids (siRNA's), topoisomerase inhibitors, combinations thereof and the like.

A BiTE antibody is a bi-specific antibody that directs T-cells to attach cancer cells by simultaneously binding the two cells. The T-cell then attacks the target cancer cell. Exemplary BiTE antibodies include adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) and the like.

siRNA's are molecules having endogenous RNA bases or chemically modified nucleotides. The modifications shall not abolish cellular activity, but rather impart increased stability and/or increased cellular potency. Examples of chemical modifications include phosphorothioate groups, 2'-deoxynucleotide, 2'-OCH₃-containing ribonucleotides, 2'-F-ribonucleotides, 2'-methoxyethyl ribonucleotides or a combination thereof. The siRNA can have varying lengths (10-200 bps) and structures (hairpins, single/double strands, bulges, nicks/gaps, mismatches) and processed in the cell to provide active gene silencing. In certain embodiments, a double-stranded siRNA (dsRNA) can have the same number of nucleotides on each strand (blunt ends) or asymmetric ends (overhangs). The overhang of 1-2 nucleotides can be present on the sense and/or the antisense strand, as well as present on the 5'- and/ or the 3'-ends of a given strand.

Multivalent binding proteins are binding proteins comprising two or more antigen binding sites. The multivalent binding protein is preferably engineered to have the three or more antigen binding sites and is generally not a naturally occurring antibody. The term "multispecific binding protein" means a binding protein capable of binding two or more related or unrelated targets. Dual variable domain (DVD) binding proteins are tetravalent or multivalent binding

proteins binding proteins comprising two or more antigen binding sites. Such DVDs may be monospccific, i.e., capable of binding one antigen or multispecific, i.e., capable of binding two or more antigens. DVD binding proteins comprising two heavy chain DVD polypeptides and two light chain DVD polypeptides are referred to as DVD Ig. Each half of a DVD Ig comprises a heavy chain DVD polypeptide, a light chain DVD polypeptide, and two antigen binding sites. Each binding site comprises a heavy chain variable domain and a light chain variable domain with a total of 6 CDRs involved in antigen binding per antigen binding site.

Alkylating agents include altretamine, AMD-473, AP-5280, apaziquone, bendamustine, brostallicin, busulfan, carboquone, carmustine (BCNU), chlorambucil, CLORETAZINE[®] (laromustine, VNP 40101M), cyclophosphamide, decarbazine, estramustine, fotemustine, glufosfamide, ifosfamide, KW-2170, lomustine (CCNU), mafosfamide, melphalan, mitobronitol, mitolactol, nimustine, nitrogen mustard N-oxide, ranimustine, temozolomide, thiotepa, TREANDA[®] (bendamustine), treosulfan, rofosfamide and the like.

Angiogenesis inhibitors include endothelial-specific receptor tyrosine kinase (Tie-2) inhibitors, epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors, insulin growth factor-2 receptor (IGFR-2) inhibitors, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) inhibitors, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) inhibitors, platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) inhibitors, thrombospondin analogs, vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase (VEGFR) inhibitors and the like.

Antimetabolites include ALIMTA[®] (methotrexate disodium, LY231514, MTA), 5-azacitidine, XELODA[®] (capecitabine), carmofof, LEUSTAT[®] (cladribine), clofarabine, cytarabine, cytarabine ocfosfate, cytosine arabinoside, decitabine, deferoxamine, doxifluridine, cflornithine, EICAR (5-ethynyl-1- β -D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide), enocitabine, ethnylcytidine, fludarabine, 5-fluorouracil alone or in combination with leucovorin, GEMZAR[®] (gemcitabine), hydroxyurca, ALKERAN[®] (melphalan), mercaptopurine, 6-mercaptopurine riboside, methotrexate, mycophenolic acid, nelarabine, nolatrexed, ocfosfate, pelitrexol,

pentostatin, raltitrexed, Ribavirin, triapine, trimetrexate, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabine, UFT and the like.

Aurora kinase inhibitors include AZD-1152, MLN-8054, VX-680 and the like.

5

Bcl-2 proteins inhibitors include AT-101 ((-)-gossypol), GENASENSE[®] (G3139 or oblimersen (Bcl-2-targeting antisense oligonucleotide)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-chloro(1,1'-biphenyl)-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(dimethylamino)-1-((phenylsulfanyl)methyl)propyl)amino)-3-nitrobenzenesulfonamide) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)methyl)propyl)amino)-3-(((trifluoromethyl)sulfonyl)benzenesulfonamide) (ABT-263), GX-070 (obatoclax) and the like.

10

Bcr-Abl kinase inhibitors include DASATINIB[®] (BMS-354825), GLEEVEC[®] (imatinib) and the like.

15

CDK inhibitors include AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopyridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitine), ZK-304709 and the like.

20

COX-2 inhibitors include ABT-963, ARCOXIA[®] (etoricoxib), BEXTRA[®] (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX[®] (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX[®] (deracoxib), JTE-522, 4-methyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-1-(4-sulfamoylphenyl-1H-pyrrole), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX[®] (rofecoxib) and the like.

25

EGFR inhibitors include ABX-EGF, anti-EGFR immunoliposomes, EGF-vaccine, EMD-7200, ERBITUX[®] (cetuximab), HR3, IgA antibodies, IRESSA[®] (gefitinib), TARCEVA[®] (erlotinib or OSI-774), TP-38, EGFR fusion protein, TYKERB[®] (lapatinib) and the like.

30

ErbB2 receptor inhibitors include CP-724-714, CI-1033 (canertinib), IHERCEPTIN[®] (trastuzumab), TYKERB[®] (lapatinib), OMNITARG[®] (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (HER2 vaccine), APC-8024 (HER-2 vaccine), anti-HER/2neu bispecific antibody, B7.her2IgG3, AS HER2 trifunctional bispecific antibodies, mAb AR-209, mAb 2B-1 and the like.

Histone deacetylase inhibitors include depsipeptide, LAQ-824, MS-275, trapoxin, suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), TSA, valproic acid and the like.

HSP-90 inhibitors include 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamycin, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB[®] (human recombinant antibody to HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 and the like.

Inhibitors of apoptosis proteins include ApoMab (a fully human affinity-matured IgG1 monoclonal antibody), antibodies that target TRAIL or death receptors (e.g., pro-apoptotic receptor agonists DR4 and DR5), conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), IIGS-1029, LBY-135, PRO-1762 and tratuzumab.

MEK inhibitors include ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 and the like.

mTOR inhibitors include AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamycin, temsirolimus and the like.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs include AMIGESIC[®] (salsalate), DOLOBID[®] (diflunisal), MOTRIN[®] (ibuprofen), ORUDIS[®] (ketoprofen), RELAFEN[®] (nabumetone), FELIDENE[®] (piroxicam), ibuprofen cream, ALEVE[®] (naproxen) and NAPROSYN[®] (naproxen), VOLTAREN[®] (diclofenac), INDOCIN[®] (indomethacin), CLINORIL[®] (sulindac), TOLECTIN[®] (tolmetin), LODINE[®] (etodolac), TORADOL[®] (ketorolac), DAYPRO[®] (oxaprozin) and the like.

PDGFR inhibitors include C-451, CP-673, CP-868596 and the like.

Platinum chemotherapeutics include cisplatin, ELOXATIN[®] (oxaliplatin) eptaplatin,
 5 lobaplatin, nedaplatin, PARAPLATIN[®] (carboplatin), satraplatin and the like.

Polo-like kinase inhibitors include BI-2536 and the like.

Thrombospondin analogs include ABT-510, ABT-567, TSP-1 and the like.
 10

VEGFR inhibitors include AVASTIN[®] (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME[™] (a ribozyme that inhibits angiogenesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) and Chiron, (Emeryville, CA)) , axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR[®] (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034),
 15 vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT[®] (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA[™] (vandetanib, ZD-6474) and the like.

Antibiotics include intercalating antibiotics aclarubicin, actinomycin D, amrubicin, annamycin, adriamycin, BLENOXANE[®] (bleomycin), daunorubicin, CAELYX[®] or MYOCET[®]
 20 (liposomal doxorubicin), elsamitrucin, epirubicin, glarubicin, ZAVEDOS[®] (idarubicin), mitomycin C, nemorubicin, neocarzinostatin, peplomycin, pirarubicin, rebeccamycin, stimalamer, streptozocin, VALSTAR[®] (valrubicin), zinostatin and the like.

Topoisomerase inhibitors include aclarubicin, 9-aminocamptothecin, amonafide,
 25 ansacrine, bccatecarin, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR[®] (irinotecan hydrochloride), camptothecin, CARDIOXANE[®] (dexrazoxine), diflomotecan, edotecarin, ELLENCE[®] or PHARMORUBICIN[®] (epirubicin), ctoposide, exatecan, 10-hydroxycamptothecin, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrone, orathecin, pirarubicin, pixantrone, rubitecan, sobuzoxane, SN-38, tafluposide, topotecan and the like.

Antibodies include AVASTIN[®] (bevacizumab), CD40-specific antibodies, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX[®] (cetuximab), HUMAX-CD4[®] (zanolimumab), IGF1R-specific antibodies, lintuzumab, PANOREX[®] (edrecolomab), RENCAREX[®] (WX G250), RITUXAN[®] (rituximab), ticilimumab, trastuzumab and the like.

Hormonal therapies include ARIMIDEX[®] (anastrozole), AROMASIN[®] (exemestane), arzoxifene, CASODEX[®] (bicalutamide), CETROTIDE[®] (cetrorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN[®] (trilostane), dexamethasone, DROGENIL[®], (flutamide), EVISTA[®] (raloxifene), AFEMA[™] (fadrozole), FARESTON[®] (toremifene), FASLODEX[®] (fulvestrant), FEMARA[®] (letrozole), formestane, glucocorticoids, HECTOROL[®] (doxercalciferol), RENAGEL[®] (sevelamer carbonate), lasofoxifene, leuprolide acetate, MEGACE[®] (megesterol), MIFEPRFX[®] (mifepristone), NILANDRON[™] (nilutamide), NOLVADEX[®] (tamoxifen citrate), PFENAXIST[™] (abarelix), prednisone, PROPECIA[®] (finasteride), rilostane, SUPREFACT[®] (buserelin), TRELSTAR[®] (luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)), VANTAS[®] (Histrelin implant), VETORYL[®] (trilostane or modrastane), ZOLADEX[®] (fosreltin, goserelin) and the like.

Deltoids and retinoids include seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinide, PANRETIN[®] (aliretinoin), ATRAGEN[®] (liposomal tretinoin), TARGRETIN[®] (bexarotene), LGD-1550 and the like.

PARP inhibitors include ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 and the like.

Plant alkaloids include, but are not limited to, vincristine, vinblastine, vindesine, vinorelbine and the like.

Proteasome inhibitors include VELCADL[®] (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 and the like.

Examples of immunologicals include interferons and other immune-enhancing agents. Interferons include interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gamma-1a, ACTIMMUNE[®] (interferon gamma-1b), or interferon gamma-n1, combinations thereof and the like. Other agents include ALFAFERONE[®] (IFN- α), BAM-002 (oxidized glutathione), BLROMUN[®] (tasonermin), BEXXAR[®] (tositumomab), CAMPATH[®] (alemtuzumab), CTLA4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4), decarbazine, denileukin, oprituzumab, GRANOCYTE[®] (lenograstim), lentinan, leukocyte alpha interferon, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), melanoma vaccine, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG[™] (gemtuzumab ozogamicin), NEUPOGEN[®] (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX[®] (oregovomab), pemtumomab (Y-mu1IMFG1), PROVENGE[®] (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleukin, THERACYS[®] (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN[®] (immunotherapeutic, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Specific Substance of Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetrachlorodecaoxide (TCDO)), PROLEUKIN[®] (aldesleukin), ZADAXIN[®] (thymalfasin), ZENAPAX[®] (daclizumab), ZEVALIN[®] (90Y-Ibritumomab tiuxetan) and the like.

Biological response modifiers are agents that modify defense mechanisms of living organisms or biological responses, such as survival, growth, or differentiation of tissue cells to direct them to have anti-tumor activity and include include krestin, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex and the like.

Pyrimidine analogs include cytarabine (ara C or Arabinoside C), cytosine arabinoside, doxifluridine, FLUDARA[®] (fludarabine), 5-FU (5-fluorouracil), floxuridine, GEMZAR[®] (gemcitabine), TOMUDEX[®] (ratitrexed), TROXATYL[™] (triacetyluridine troxacitabine) and the like.

Purine analogs include LANVIS[®] (thioguanine) and PURI-NETIOL[®] (mercaptopurine).

Antimitotic agents include batimastat, epothilone D (KOS-862), N-(2-((4-hydroxyphenyl)amino)pyridin-3-yl)-4-methoxybenzenesulfonamide, ixabepilone (BMS 247550),

paclitaxel, TAXOTERE[®] (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilone, XRP-9881 (larotaxel), vinflunine, ZK-LPO (synthetic epothilone) and the like.

Compounds of this invention can also be used as radiosensitizers that enhance the efficacy of radiotherapy. Examples of radiotherapy include external beam radiotherapy, teletherapy, brachtherapy and sealed, unsealed source radiotherapy and the like.

Additionally, compounds having Formula I may be combined with other chemoptherapeutic agents such as ABRAXANE[™] (ABI-007), ABT-100 (farnesyl transferase inhibitor), ADVEXIN[®] (Ad5CMV-p53 vaccine), ALTOCOR[®] or MEVACOR[®] (lovastatin), AMPLIGEN[®] (poly I:poly C12U, a synthetic RNA), APTOSYN[®] (exisulind), AREDIA[®] (pamidronic acid), arglabin, L-asparaginase, alamestane (1-methyl-3,17-dione-androsta-1,4-diene), AVAGE[®] (tazarotene), AVE-8062 (combrestatin derivative) BEC2 (mitumomab), cachectin or cachexin (tumor necrosis factor), canvaxin (vaccine), CFAVAC[®] (cancer vaccine), CELEUK[®] (celmoleukin), CEPLEN[®] (histamine dihydrochloride), CERVARIX[®] (human papillomavirus vaccine), CHOP[®] (C: CYTOXAN[®] (cyclophosphamide); H: ADRIAMYCIN[®] (hydroxydoxorubicin); O: Vincristine (ONCOVIN[®]); P: prednisone), CYPAT[™] (cyproterone acetate), combrestatin A4P, DAB(389)EGF (catalytic and translocation domains of diphtheria toxin fused via a His-Ala linker to human epidermal growth factor) or TransMID-107R[™] (diphtheria toxins), dacarbazine, dactinomycin, 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid (DMXAA), eniluracil, EVIZON[™] (squalamine lactate), DIMERICINE[®] (T4N5 liposome lotion), discodermolide, DX-8951f (exatecan mesylate), enzastaurin, EPO906 (epithilone B), GARDASIL[®] (quadrivalent human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine), GASTRIMMUNE[®], GENASENSE[®], GMK (ganglioside conjugate vaccine), GVAX[®] (prostate cancer vaccine), halofuginone, histerelin, hydroxycarbamide, ibandronic acid, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), IL-13-pseudomonas exotoxin, interferon- α , interferon- γ , JUNOVAN[™] or MEPACT[™] (mifamurtide), lonafarnib, 5,10-methylenetetrahydrofolate, miltefosine (hexadecylphosphocholine), NEOVASTAT[®] (AE-941), NEUTREXIN[®] (trimetrexate glucuronate), NIPENT[®] (pentostatin), ONCONASE[®] (a

ribonuclease enzyme), ONCOPHAGE[®] (melanoma vaccine treatment), ONCOVAX[®] (IL-2 Vaccine), ORATHECTIN[™] (rubitecan), OSIDEM[®] (antibody-based cell drug), OVAREX[®] MAb (murine monoclonal antibody), paditaxel, PANDIMEX[™] (aglycone saponins from ginseng comprising 20(S)protopanaxadiol (aPPD) and 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, 5 PANVAC[®]-VF (investigational cancer vaccine), pegaspargase, PEG Interferon A, phenoxodiol, procarbazine, rebimastat, REMOVAB[®] (catumaxomab), REVLIMID[®] (lenalidomide), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE[®] LA (lanreotide), SORLATANE[®] (acitretin), staurosporine (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN[®] (bexarotene), TAXOPREXIN[®] (DIIA-paclitaxel), TELCYTA[®] (canfosfamide, TLK286), temilifene, TEMODAR[®] 10 (temozolomide), tesmilifene, thalidomide, THERATOPE[®] (STn-KLH), thymitaq (2-amino-3,4-dihydro-6-methyl-4-oxo-5-(4-pyridylthio)quinazoline dihydrochloride), TNFRAGE[™] (adenovector: DNA carrier containing the gene for tumor necrosis factor- α), TRACLEER[®] or ZAVESCA[®] (bosentan), tretinoin (Retin-A), tetrandrine, TRISENOX[®] (arsenic trioxide), VIRULIZIN[®], ukrain (derivative of alkaloids from the greater celandine plant), vitaxin (anti- 15 alphavbeta3 antibody), XCYTRIN[®] (moxetaxin gadolinium), XINLAY[™] (atrasentan), XYOTAX[™] (paclitaxel poliglumex), YONDELIS[®] (trabectedin), ZD-6126, ZINECARD[®] (dexrazoxane), ZOMETA[®] (zoledronic acid), zorubicin and the like.

To determine Aurora B activity of representative compounds of the invention, Active 20 Aurora B enzyme (recombinant residues 1-344) and INCENP (recombinant GST fusion protein (Upstate)) were incubated in wells of a 384 well plate with biotinylated histone H3 peptide residues 1-21 (Upstate), 1 mM ATP, and various concentrations of inhibitors in a HEPES buffer, pH 7.4 containing MgCl₂, sodium orthovanadate, and Triton X-100. After 1 hour, the reaction was stopped with EDTA and anti-phospho-histone H3 Europium Cryptate (Cis-Bio) and SA- 25 APC (Phycolink, Prozyme) were added to detect the phosphopeptide. The amount of phosphorylation was determined by the time-resolved fluorescence ratio of signals at 665 nm and 615 nm. The IC₅₀'s were calculated by an exponential fit of the inhibition values with the inhibitor concentrations using Assay Explorer software.

To determine Aurora A and C activity of representative compounds of the invention, Active Aurora A or C enzyme was incubated in wells of a 384 well plate with biotinylated STK substrate-2 (Upstate), 1 mM ATP, and various concentrations of inhibitors in a Hepes buffer, pH 7.4 containing MgCl₂, sodium othrovanadate, and Triton X-100. After 1 hour, the reaction was stopped with EDTA and anti-phospho-STK antibody Europium Cryptate (Upstate) and SA-XL665 (Upstate) were added to detect the phosphopeptide. The amount of phosphorylation was determined by the time-resolved fluorescence ratio of signals at 665 nm and 615 nm. The IC₅₀s were calculated by an exponential fit of the inhibition values with the inhibitor concentrations using Assay Explorer software.

To determine the activity of the various kinases, a homogenous time-resolved fluorescence (HTRF) *in vitro* kinase assay was used. (Mathis, G., *HTRF(R) Technology*. J Biomol Screen, 1999, 4(6): p. 309-314; Alfred J. Kolb, Paul V. Kaplita, David J. Hayes, Young-Whan Park, Christine Pernell, John S. Major and Gérard Mathis, *Drug Discovery Today*, 1998, 3, 333-342.)

For example for KDR, cKIT, FLT1, CSF1R and FTL3, purified enzyme was mixed with 0.5 µM N-biotinylated substrate (Biotin-Ahx-AFFEYFFLA-amide (SEQ. ID. 1)), various concentrations of inhibitor in reaction buffer (50 mM HEPES, pH 7.1, 10 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 0.1% BSA and 1 mM DTT, 40 µL final volume), ATP (1 mM final conc.) in a black 384-well plate. After 60 minutes incubation at room temperature, the reaction was quenched by addition of a buffered EDTA solution (final approximate concentrations: 30 mM EDTA, 0.1% BSA, 0.1% Triton X-100 and 0.24M KF) and a solution of revelation agents (to give 0.084ng/well streptavidin-XL-665 (Cis-Bio) and 6.5ng/well antiphosphotyrosine mAb PT66-K Europium kryptate) was added to the reaction mixture. The quenched reaction was allowed to stand at room temperature for 3 hours and was then read in a time-resolved fluorescence detector (InVision, Perkin-Elmer) at 620 nm and 665 nm sequentially with excitation. The ratio between the signal of 620 nm and 665 nm was used in the calculation of the IC₅₀.

Details for the various kinases are shown in Table I (Table 1 discloses "His6" and "His(6)" as SEQ ID NO: 2).

Table I

			HTRF
--	--	--	------

Enzyme	Construct	MW (kD)	ASSAYS
			Enz. Reaction Conc. (ng/well)
KDR	His6-KDR 789-1354	63	7
cKIT	GST- Fusion	70	4
FLT1	His6-Tag	65	
CSF-1r	M-His(6)- CSF-1R Q547- C972	50	10
FLT3	M-His(6)- FLT3 Q569- S993	50	0.6
PDGFR- beta	GST- Fusion	100	20

Table 2 and Table 3 demonstrate the utility of Examples 1-6 as inhibitors of multiple kinases.

5

Table 2

Example	VEGRF family		PDGFR Family		
	KDR	FLT1	CSF1R	FLT3	cKIT
	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
1	0.00159	0.00125	0.00342	0.0013	0.01953
2	0.00265	0.0021	0.00222	0.00113	0.02727
3	0.0016	0.00204	0.00562	0.00218	0.02711
4	0.00501	0.00429	0.00787	0.00193	0.05305
5	0.00183	0.00145	0.00134	0.00122	0.01258
6	0.00218	0.0019	0.00274	0.00181	0.00428

Table 3

Example	Aurora B	Aurora A
	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
1	0.00673	0.67542
2	0.00787	4.7431
3	0.01121	0.24831
4	0.01484	3.61985
5	0.02893	0.57014
6	0.00844	0.3572

CYP 3A4 ASSAY

Assays (200 μL final volume) were carried out in NUNC polypropylene deep well plates in 50 mM potassium phosphate buffer, pH 7.4, using a microtiter plate shaker in a 37 °C incubator. Pooled human liver microsomes (BD Gentest, 50 μg/mL) were incubated with 5 concentrations of test compound (from 0.1 μM to 10 μM), 1 mM NADPH (Sigma), and 2 μM midazolam (Sigma). A constant amount of dimethylsulfoxide (1%) was added to the incubations with the test compounds, and each analysis was performed in duplicate. For preincubation experiments (Pre), the microsomes, test compounds, and NADPH were mixed and incubated 30 minutes before addition of midazolam. For coincubation experiments (Co), the compounds, microsomes, and midazolam were mixed and the reaction initiated by addition of NADPH to the wells. In both protocols, the complete reaction was terminated after 10 minutes of shaking by addition of 100 μL of a 1/1 mixture of acetonitrile and methanol containing 0.33 μM 1-hydroxytriazolam.

For analysis, an aliquot of each well were transferred to an autosampler vial and 10 μL injected onto a Shimadzu LC-10A HPLC system equipped with a YMC-AQ (2.0 x 50 mm) column. The components were separated using a gradient of 10% acetonitrile – 0.1% acetic acid to 70% acetonitrile – 0.1% acetic acid at a flow rate of at 0.4 mL/minute over 5 minutes. Midazolam, 1-hydroxytriazolam (internal standard), 1-hydroxymidazolam and 4-hydroxymidazolam were quantified by LC-MS/MS using an LCQ Duo (ThermoFinnigan). The ratio of 1-hydroxymidazolam (CYP 3A4 product) and the internal standard at each concentration

of compound was used to calculate the % inhibition of activity relative to the ratio calculated for control incubations without inhibitor. In the absence of NADPH, no hydroxylation of midazolam was observed. Ketoconazole was used as a standard inhibitor, which at 0.1 μ M produces 70-80% inhibition of CYP 3A4. The IC_{50} (the concentration at which 50% of the enzyme is inhibited) was calculated for Examples 1-5 and Example 6 (described as EXAMPLE 703 in WO 2005/10009) and is shown in Table 4 below.

Table 4

	Incubation Conditions	IC_{50} (μ M)
EXAMPLE 1	Co	>10
	Pre	>10
EXAMPLE 2	Co	>10
	Pre	>10
EXAMPLE 3	Co	>10
	Pre	>10
EXAMPLE 4	Co	>10
	Pre	>10
EXAMPLE 5	Co	>10
	Pre	>10
EXAMPLE 6	Co	.30
	Pre	.76

The data in tables 2, 3 and 4 illustrate the utility of the compounds of this invention as inhibitors of multiple kinases with the added benefit of reduced CYP inhibition.

Compounds described as having low CYP inhibition or as not inhibiting CYP are those compounds with an IC_{50} of $>10 \mu$ M in the above assay.

The structural homology between Aurora Protein Kinases A, B and C is reported in Nature Reviews/Cancer, Vol. 4 December, 2004.

It is expected that, because the compound of this invention inhibits the activity of Aurora-kinase B, it could also have utility as an inhibitor of protein kinases having close structural homology thereto, such as, for example, Aurora-kinase A and Aurora-kinase C.

Data for Example 1 is shown in Table 5.

Table 5

	Aurora B HTRF	Aurora A HTRF	Aurora C IITRF
Example	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
1	0.007	0.120	0.001

This data demonstrates the utility of Example 1 as an inhibitor of Aurora-kinase A and Aurora-kinase B and Aurora-kinase C.

Accordingly, compounds of this invention are expected to have utility in treatment of diseases during which protein kinases such as any or all Aurora-kinase family members are expressed.

Involvement of Aurora Kinase in pancreatic carcinoma cells is reported in Zhu, J., et al., AURKA Amplification, Chromosome Instability, And Centrosome Abnormality in Human Pancreatic Carcinoma Cells. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 2005. 159(1): p. 10-17; and Li D., Zhu J., Firozi P. I., et al. Overexpression of Oncogenic STK15/BTAK/Aurora A Kinase in Human Pancreatic Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9:991-7.

Involvement of Aurora Kinase in non-small cell lung carcinoma is reported in Smith, S.L., et al., Overexpression of Aurora B Kinase (AURKB) in Primary Non-Small Cell Lung Carcinoma is Frequent, Generally Driven from One Allele, and Correlates with the Level of Genetic Instability. *Br. J. Cancer*, 2005. 93(6): p. 719-729.

Involvement of Aurora Kinase in prostate cancer is reported in Chieffi, P., et al., Aurora B Expression Directly Correlates with Prostate Cancer Malignancy. *Prostate*, 2006. 66(3): p. 326-

33; and Chieffi P., Cozzolino L., Kisslinger A., et al. Aurora B Expression Directly Correlates with Prostate Cancer Malignancy and Influences Prostate Cell Proliferation. *Prostate* 2006; 66:326-33.

5 Involvement of Aurora Kinase in head and neck squamous cell carcinoma is reported in Reiter, R., et al., Aurora Kinase A Messenger RNA Overexpression is Correlated with Tumor Progression and Shortened Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(17): p. 5136-41.

10 Involvement of Aurora Kinase in acute myeloid leukemia is reported in Walsby E., Walsh V., Pepper C., Burnett A., and Mills K. *Haematologica*. 2008 May; 93(5):662-9.

 Involvement of Aurora Kinase in breast cancer is reported in Tanaka T., Kimura M., Matsunaga K., Fukada D., Mori H., Okano Y. Centrosomal Kinase AIK1 is Overexpressed in
15 Invasive Ductal Carcinoma of The Breast. *Cancer Res*. 1999; 59:2041-4; Miyoshi Y., Iwao K., Egawa C., Noguchi S. Association of Centrosomal Kinase STK15/BTAK Mrna Expression with Chromosomal Instability in Human Breast Cancers. *Int. J. Cancer* 2001; 92:370-3; Hoque A., Carter J., Xia W., et al. Loss Of Aurora A/STK15/BTAK Overexpression Correlates with Transition of in Situ to Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. *Cancer Epidemiol. Biomarkers*
20 Prev. 2003; 12:1518-22; Royce M. E., Xia W., Sahin A. A., et al. STK15/Aurora-A Expression in Primary Breast Tumors is Correlated with Nuclear Grade But Not With Prognosis. *Cancer* 2004; 100:12-9; Bodvarsdottir S. K., Hilmarsdottir H., Birgisdottir V., Steinarsdottir M., Jonasson J. G., Eyfjord J. E., Aurora-A Amplification Associated with BRCA2 Mutation in Breast Tumours. *Cancer Lett* 2007; 248:96-102; Sen S., Zhou H., White R. A., A Putative
25 Serine/Threonine Kinase Encoding Gene BTAK on Chromosome 20q13 is Amplified and Overexpressed in Human Breast Cancer Cell Lines. *Oncogene* 1997; 14:2195-200; Lo Y. L., Yu J. C., Chen S. T., et al. Breast Cancer Risk Associated with Genotypic Polymorphism of the Mitosisregulating Gene Aurora-A/STK15/BTAK. *In. J. Cancer* 2005; 115:276-83; Vidarsdottir L., Bodvarsdottir S. K., Hilmarsdottir H., Tryggvadottir L., Eyfjord J. E., Breast Cancer Risk
30 Associated with AURKA 91T a Polymorphism in Relation to BRCA Mutations. *Cancer Lett* 2007; 250:206-12; Cox D. G., Hankinson S. E., Hunter D. J., Polymorphisms of the Aurka

(STK15/Aurora Kinase) Gene and Breast Cancer Risk (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17:81-3; and Tchatchou S., Wirttenberger M., Hemminki K., et al. Aurora Kinases A and B and Familial Breast Cancer Risk. *Cancer Lett* 2007; 247:266-72.

5 Involvement of Aurora Kinase in lung cancer is reported in Smith S. L., Bowers N. L., Betticher D. C., et al. Overexpression Of Aurora B Kinase (AURKB) in Primary Non small Cell Lung Carcinoma is Frequent, Generally Driven From one Allele, and Correlates with the Level Of Genetic Instability. *Br. J. Cancer* 2005; 93:719-29; Xu H. T., Ma L., Qi F.J., et al. Expression of Serine Threonine Kinase15 is Associated with Poor Differentiation in Lung Squamous Cell
10 Carcinoma and Adenocarcinoma. *Pathol. Int.* 2006; 56:375-80; Vischioni B., Oudejans J. J., Vos W., Rodriguez J. A., Giaccone G. Frequent Overexpression of Aurora B Kinase, a Novel Drug Target, in Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients. *Mol. Cancer Ther.* 2006;5:2905-13; and Gu J., Gong Y., Huang M., Lu C., Spitz M.R., Wu X. Polymorphisms Of STK15 (Aurora-A) Gene and Lung Cancer Risk in Caucasians. *Carcinogenesis* 2007; 28:350-5.

15 Involvement of Aurora Kinase in bladder cancer is reported in Comperat E., Camparo P., Haus R., et al. Aurora-A/STK-15 is a Predictive Factor for Recurrent Behaviour in Non-Invasive Bladder Carcinoma: A Study Of 128 Cases of Non-Invasive Neoplasms. *Virchows Arch* 2007;450:419-24; Fraizer G.C., Diaz M.F., Lee I.L., Grossman H.B., Sen S. Aurora-
20 A/STK15/BTAK Enhances Chromosomal Instability in Bladder Cancer Cells. *Int. J. Oncol.* 2004; 25:1631-9; and Sen S., Zhou H., Zhang R.D., et al. Amplification/Overexpression of A Mitotic Kinase Gene in Human Bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94:1320-9.

Involvement of Aurora Kinase in esophageal cancer is reported in Tong T., Zhong Y.,
25 Kong J., et al. Overexpression of Aurora-A Contributes to Malignant Development of Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2004;10:7304-10; Yang S.B., Zhou X.B., Zhu H.X., et al. Amplification and Overexpression of Aurora-A in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Oncol. Rep.* 2007; 17:1083-8; and Kimura M.T., Mori T., Conroy J., et al. Two Functional Coding Single Nucleotide Polymorphisms in STK15 (Aurora-A) Coordinately
30 Increase Esophageal Cancer Risk. *Cancer Res* 2005; 65:3548-54.

Involvement of Aurora Kinase in brain cancer is reported in Araki K., Nozaki K., Ueba T., Tatsuka M., Hashimoto N. High Expression of Aurora-B/Aurora and Ipl1-Like Midbody-Associated Protein (AIM-1) in Astrocytomas. *J. Neurooncol.* 2004;67:53-64; Zeng W.F., Navaratne K., Prayson R.A., Weil R.J. Aurora B Expression Correlates with Aggressive Behaviour in Glioblastoma Multiforme. *J. Clin. Pathol.* 2007; 60:218-21; Reichardt W., Jung V., Brunner C., et al. The Putative Serine/Threonine Kinase Gene STK15 on Chromosome 20q13.2 is Amplified In Human Gliomas. *Oncol. Rep.* 2003;10:1275-9; Klein A., Reichardt W., Jung V., Zang K.D., Meese E., Urbaschat S. Overexpression and Amplification of STK15 Inhuman Gliomas. *Int. J. Oncol.* 2004; 25:1789-94; and Neben K., Korshunov A., Benner A., et al. Microarray Based Screening for Molecular Markers Nmedulloblastoma Revealed STK15 as Independent Predictor for Survival. *Cancer Res* 2004; 64:3103-11.

Involvement of Aurora Kinase in liver cancer is reported in Jeng Y.M., Peng S.Y., Lin C.Y., Hsu H.C. Overexpression and Amplification of Aurora-A in Hepatocellular Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10:2065-71.

Involvement of Aurora Kinase in head and neck cancer is reported in Zhao X., Li F.C., Li Y.H., et al. [Mutation of p53 and Overexpression Of STK15 in Laryngeal Squamous-Cell Carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2005; 27:134-7; Li F.C., Li Y.H., Zhao X., et al. [Deletion of p15 and p16 Genes and Overexpression of STK15 Gene in Human Laryngeal Squamous Cell Carcinoma]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83:316-9; Reiter R., Gais P., Jutting U., et al. Aurora Kinase A Messenger RNA Overexpression is Correlated with Tumor Progression and Shortened Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12:5136-41; Qi G., Ogawa I., Kudo Y., et al. Aurora-B Expression and Its Correlation with Cell Proliferation and Metastasis in Oral Cancer. *Virchows Arch* 2007; 450:297-302; and Tatsuka M., Sato S., Kitajima S., et al. Overexpression of Aurora-A Potentiates HRAS-mediated Oncogenic Transformation and is Implicated in Oral Carcinogenesis. *Oncogene* 2005; 4:1122-7.

Involvement of Aurora Kinase in thyroid cancer is reported in Sorrentino R., Libertini S., Pallante P.L., et al. Aurora B Overexpression Associates with the Thyroid Carcinoma

Undifferentiated Phenotype and is Required for Thyroid Carcinoma Cell Proliferation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90:928-35.

Involvement of Aurora Kinase in ovarian cancer is reported in Lassmann S., Shen Y.,
 5 Jutting U., et al. Predictive Value of Aurora-A/STK15 Expression for Late Stage Epithelial
 Ovarian Cancer Patients Treated By Adjuvant Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4083-
 91; and Landen C.N., Jr., Lin Y.G., Immaneni A., et al. Overexpression of the Centrosomal
 Protein Aurora-A Kinase is Associated with Poor Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer
 Patients. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13:4098-104.

10 Involvement of Aurora Kinase in renal cancer is reported in Kurahashi T., Miyake H.,
 Hara I., Fujisawa M. Significance of Aurora-A Expression in Renal Cell Carcinoma. *Urol.*
Oncol. 2007; 25:128-33.

15 Involvement of Aurora Kinase in endometrium cancer is reported in Moreno-Bucno G.,
 Sanchez-Estevan C., Cassia R., et al. Differential Gene Expression Profile in Endometrioid and
 Nonendometrioid Endometrial Carcinoma: STK15 is Frequently Overexpressed and Amplified in
 Nonendometrioid Carcinomas. *Cancer Res.* 2003; 63:5697-702.

20 Involvement of Aurora Kinase in gastric cancer is reported in Ju H., Cho H., Kim Y.S., et
 al. Functional Polymorphism 57Val>Ile of Aurora Kinase A Associated with Increased Risk of
 Gastric Cancer Progression. *Cancer Lett.* 2006; 242:273-9.

Involvement of Aurora Kinase in colon cancer is reported in Nishida N., Nagasaka T.,
 25 Kashiwagi K., Boland C.R., Goel A. High Copy Amplification of the Aurora-A Gene is
 Associated with Chromosomal Instability Phenotype in Human Colorectal Cancers. *Cancer Biol.*
Theor. 2007; 6:525-33; Bischoff J.R., Anderson L., Zhu Y., et al. A Homologue of *Drosophila*
 Aurora Kinase is Oncogenic and Amplified In Human Colorectal Cancers. *EMBO J* 1998;
 17:3052-65; Chen J., Sen S., Amos C.I., et al. Association Between Aurora-A Kinase
 30 Polymorphisms and Age of Onset of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer in a Caucasian
 Population. *Mol. Carcinog.* 2007; 46:249-56; Hicnonen T., Salovaara R., Mecklin J.P., Jarvinen

H., Karhu A., Aaltonen I.A. Preferential Amplification of AURKA 91A (Ile31) in Familial Colorectal Cancers. *Int. J. Cancer* 2006; 118:505-8; and Ewart-Toland A., Briassouli P., de Koning J.P., et al. Identification of Stk6/STK15 as a Candidate Low-Penetrance Tumor-Susceptibility Gene in Mouse and Human. *Nat. Genet.* 2003; 34:403-12.

5

Involvement of Aurora Kinase in cancer is reported in Lin, Y.S., et al., *Gene Expression Profiles of the Aurora Family Kinases*. *Gene Expr.*, 2006. 13(1): p. 15-26; and Ewart-Toland A., Dai Q., Gao Y.T., et al. Aurora-A/STK15 T+91A is a General Low Penetrance Cancer Susceptibility Gene: A Meta-Analysis of Multiple Cancer Types. *Carcinogenesis* 2005; 26:1368-73.

10

Involvement of KDR (VEGFR2) in cancer and studies using VEGF-targeted therapy is reported in Ellis, Lee M., Hicklin, Daniel J. *VEGF-Targeted Therapy: Mechanisms Of Anti-Tumor Activity*. *Nature Reviews Cancer* 2008; 8:579-591.

15

Involvement of Aurora-kinases in bladder cancer, breast cancer, cervical cancer, colon cancer, endometrial cancer, esophageal cancer, lung cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, rectal cancer, skin cancer, stomach cancer and thyroid cancer is reported in *Nature Reviews/Cancer*, Vol. 4 December, 2004.

20

Compounds of this invention may be made by synthetic chemical processes, examples of which are shown herein. It is meant to be understood that the order of the steps in the processes may be varied, that reagents, solvents and reaction conditions may be substituted for those specifically mentioned, and that vulnerable moieties may be protected and deprotected, as necessary. For example, 3-bromothiopheno[3,2-c]pyridin-4-amine

25

Protecting groups for C(O)OH moieties include, but are not limited to, acetoxymethyl, allyl, benzoylmethyl, benzyl, benzyloxymethyl, tert-butyl, tert-butyldiphenylsilyl, diphenylmethyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cyclopentyl, cyclopropyl, diphenylmethylsilyl, ethyl, para-methoxybenzyl, methoxymethyl, methoxyethoxymethyl, methyl, methylthiomethyl,

30

naphthyl, para-nitrobenzyl, phenyl, n-propyl, 2,2,2-trichloroethyl, triethylsilyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, triphenylmethyl and the like.

Protecting groups for C(O) and C(O)H moieties include, but are not limited to,
 5 1,3-dioxylketal, diethylketal, dimethylketal, 1,3-dithianylketal, O-methyloxime, O-phenyloxime and the like.

Protecting groups for NH moieties include, but are not limited to, acetyl, alanyl, benzoyl, benzyl (phenylmethyl), benzylidene, benzyloxycarbonyl (Cbz), tert-butoxycarbonyl (Boc), 3,4-
 10 dimethoxybenzyloxycarbonyl, diphenylmethyl, diphenylphosphoryl, formyl, methanesulfonyl, para-methoxybenzyloxycarbonyl, phenylacetyl, phthaloyl, succinyl, trichloroethoxycarbonyl, triethylsilyl, trifluoroacetyl, trimethylsilyl, triphenylmethyl, triphenylsilyl, para-toluenesulfonyl and the like.

Protecting groups for OH and SH moieties include, but are not limited to, acetyl, allyl, allyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl (Cbz), benzoyl, benzyl, tert-butyl, tert-butyl dimethylsilyl, tert-butyl diphenylsilyl, 3,4-dimethoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 1,1-dimethyl-2-propenyl, diphenylmethyl, formyl, methanesulfonyl, methoxyacetyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, para-methoxybenzyl, methoxycarbonyl, methyl, para-
 20 toluenesulfonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethyl, triethylsilyl, trifluoroacetyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl, 2-trimethylsilylethyl, triphenylmethyl, 2-(triphenylphosphonio)ethoxycarbonyl and the like.

The following abbreviations have the meanings indicated.

25 ADDP means 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine; AD-mix- β means a mixture of (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ and K₂SO₄; AIBN means 2,2'-azobis(2-methylpropionitrile); 9-BBN means 9-borabicyclo(3.3.1)nonane; Cp means cyclopentadiene; (DHQD)₂PHAL means hydroquinidine 1,4-phthalazinediyl diethyl ether; DBU means 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene; DIBAL means diisobutylaluminum hydride; DIEA means diisopropylethylamine; DMAP means
 30 N,N-dimethylaminopyridine; DME means 1,2-dimethoxyethane; DMF means N,N-dimethylformamide; dmpe means 1,2-bis(dimethylphosphino)ethane; DMSO means

dimethylsulfoxide; dppa means diphenylphosphoryl azide; dppb means 1,4-bis(diphenylphosphino)butane; dppc means 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane; dppf means 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene; dppm means 1,1-bis(diphenylphosphino)methane; EDAC means 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide; Fmoc means fluorenylmethoxycarbonyl; HATU means O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate; HMPA means hexamethylphosphoramide; HOAT means 1-hydroxy-7-azabenzotriazole; IPA means isopropyl alcohol; LDA means lithium diisopropylamide; LIMDS means lithium bis(hexamethyldisilylamide); MP-BH₃ means macroporus triethylammonium methylpolystyrene cyanoborohydride; LAH means lithium aluminum hydride; NCS means N-chlorosuccinimide; PyBOP means benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate; TBTU means O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate; TDA-1 means tris(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)amine; TEA means triethylamine; TFA means trifluoroacetic acid; THF means tetrahydrofuran; NCS means N-chlorosuccinimide; NMM means N-methylmorpholine; NMP means N-methylpyrrolidine; PPh₃ means triphenylphosphine.

EXAMPLE 1

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(3-fluorophenyl)urea

EXAMPLE 1A

3-(4-aminophenyl)-7-iodothiemo[3,2-*c*]pyridin-4-amine

A suspension of 3-bromothiemo[3,2-*c*]pyridin-4-amine (13.7 g, 59.7 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylcarbamate (20 g, 62.7 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (2.5 g, 2.1 mmol) and Na₂CO₃ (13.3 g, 125 mmol) in tetrahydrofuran (150 mL), methanol (40 mL) and water (80 mL) was degassed, then stirred at reflux overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, then partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted with additional ethyl acetate and the combined organics were dried (using MgSO₄), filtered and the filtrate was concentrated. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with 50 to 70% ethyl acetate-hexanes to give crude tert-butyl 4-(4-aminothieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenylcarbamate. A solution of the crude product (59.7 mmol based on 100% yield) in N,N-dimethylformamide (80 mL) was treated with N-iodosuccinimide (13.5g, 59.7 mol- added in portions) and the resulting

dark solution was stirred at room temperature for 2 hours, then partitioned between water (500 mL) and ethyl acetate (100 mL) with NaCl added to facilitate layer separation. The aqueous layer was extracted with additional ethyl acetate (2x 75 mL) and the combined organics were washed with sodium thiosulfate (3x20 mL) and brine (50 mL), and then dried (using MgSO₄), filtered, and concentrated. The crude material was treated with TFA (20 mL) and CH₂Cl₂ (5 mL), stirred at room temperature for 2 hours, concentrated under a stream of nitrogen, then concentrated in vacuo. The solid was dissolved in water (100 mL), carefully treated with solid Na₂CO₃ until gas evolution ceased and filtered, washing with additional water. The solid collected was dried to provide the title compound as a solid (contaminated by ca. 10% mole PPh₃).

EXAMPLE 1B

2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol

4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (9.66 g, 49.8 mmol), 1,3-dioxolan-2-one (21 g, 238 mmol) and cesium carbonate (16 g, 49.1 mmol) were combined in a 100 mL round bottom flask. The reaction was warmed from room temperature to 100 °C in an oil bath, by which time the carbonate had melted and served as the solvent for the reaction, which remained a slurry. After heating for 3.5 hours, the reaction was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate, then filtered through Celite washing repeatedly with ethyl acetate. The filtrate was concentrated, then purified by chromatography on an Analogix(R) Intelliflash(TM) purification system using a SF60-200g column at a flow rate of 80 mL/min, eluting as follows: 5 minutes at 20% ethyl acetate/hexanes, then ramped from 40% to 90% ethyl acetate/hexanes over 35 minutes, then 100% ethyl acetate for another 20 minutes, to provide the title compound.

EXAMPLE 1C

2-(4-(4-amino-3-(4-aminophenyl)thieno[3,2-c]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol

EXAMPLE 1A (6 g, 16.34 mmol), EXAMPLE 1B (4.8 g, 20.16 mmol), PdCl₂(dppf) (1.2 g, 1.640 mmol) and sodium carbonate (4.6 g, 43.4 mmol) were combined in tetrahydrofuran (400 mL), methanol (80 mL) and water (80 mL), and the reaction was degassed by bubbling N₂ through the mixture for 1 hour. The reaction was then heated to 80 °C for 2 hours, then allowed to cool and diluted with 300 mL ethyl acetate. The mixture was partitioned with H₂O (500 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 300 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered through a pad of Celite, concentrated to

a total volume of about 200 mL, then left standing overnight. The solid that formed was collected by filtration, providing the title compound.

EXAMPLE 1D

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(3-fluorophenyl)urea

EXAMPLE 1C (2 g, 5.69 mmol) was dissolved in *N,N*-dimethylformamide (80 ml) and the flask was chilled in a -20°C bath. 1-fluoro-3-isocyanatobenzene (0.715 ml, 6.26 mmol) was added dropwise and the reaction was allowed to warm slowly to room temperature and stirred overnight. The reaction was diluted with water (500 ml) and ethyl acetate (75 mL) and stirred to digest for 1 hour. The mixture was then placed in a separatory funnel. After the layers were allowed to separate, the lower aqueous layer was drained off. Near the interface of the two layers there was a significant amount of precipitate. That material and the organic layer were filtered, giving a solid. The solid was rinsed with ethyl acetate and dried to give the title compound. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.80 (q, *J*=5.65 Hz, 2 H) 4.23 (t, *J*=5.59 Hz, 2 H) 4.96 (t, *J*=5.09 Hz, 1 H) 5.42 (s, 2 H) 6.80 (td, *J*=8.31, 2.37 Hz, 1 H) 7.15 (dd, *J*=8.14, 1.02 Hz, 1 H) 7.32 (td, *J*=8.22, 6.95 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=8.81 Hz, 2 H) 7.51 (ddd, *J*=11.70, 2.37, 2.20 Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.61 (d, *J*=8.81 Hz, 2 H) 7.91 (d, *J*=1.02 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.15 (d, *J*=0.68 Hz, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 8.99 (s, 1 H); MS (ESI(+)) *m/z* 489.1 (*M*+1)⁺.

EXAMPLE 2

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(4-(difluoromethoxy)phenyl)urea

The title compound was prepared by substituting 1-(difluoromethoxy)-4-isocyanatobenzene for 1-fluoro-3-isocyanatobenzene in EXAMPLE 1D. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.80 (q, *J*=5.4 Hz, 2 H) 4.23 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H) 4.95 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 5.41 (br s, 2 H) 7.13 (t, *J*=74.4 Hz, 1 H) 7.13 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 7.39 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H) 7.48 - 7.55 (m, 3 H) 7.61 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H); MS (ESI(+)) *m/z* 537 (*M*+1)⁺.

EXAMPLE 3

N-(4-{4-amino-7-[1-[(2*S*)-2-hydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(3-methylphenyl)urea

The title compound was prepared following the procedures of EXAMPLES 1B-1D except

substituting (S)-4-methyl-1,3-dioxolan-2-one for 1,3-dioxolan-2-one for and 1-isocyanato-3-methylbenzene for 1-fluoro-3-isocyanatobenzene in EXAMPLES 1B and 1D, respectively. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=6.10 Hz, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 4.01 - 4.12 (m, 3 H) 4.96 (d, J=4.75 Hz, 1 H) 5.43 (s, 2 H) 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1 H) 7.26 (app
5 d, J=9.15 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.81 Hz, 2 H) 7.90 (d, J=0.68 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.13 (d, J=1.02 Hz, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/z 499.2 (M+H)⁺.

EXAMPLE 4

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-
10 yl}phenyl)-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea

EXAMPLE 4A

2-methyl-1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)propan-2-ol

A mixture of 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole (500 mg, 2.57 mmol), Cs₂CO₃ (840 mg, 2.57 mmol) and 2,2-dimethyloxirane (2 mL) was heated in a sealed
15 vial at 120 °C for 3 minutes with stirring in a Smith Synthesizer microwave oven (at 300W), then allowed to cool and diluted with CH₂Cl₂. The resulting suspension was filtered, and the filtrate was concentrated to give the title compound.

EXAMPLE 4B

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-
20 yl}phenyl)-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea

The title compound was prepared following the procedures of EXAMPLES 1C-1D except substituting EXAMPLE 4A for EXAMPLE 1B and 1-isocyanato-4-methoxybenzene for 1-fluoro-3-isocyanatobenzene in EXAMPLES 1C and EXAMPLE 1D, respectively. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 (s, 6 H) 3.72 (s, 3 H) 4.11 (s, 2 H) 4.76 (s, 1 H) 5.43 (s, 2 H) 6.88
25 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.38 (d, J=8.81 Hz, 4 H) 7.49 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.81 Hz, 2 H) 7.89 (d, J=0.68 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.11 (d, J=0.68 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.80 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/z 529.3 (M+H)⁺.

EXAMPLE 5

N-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}thieno[3,2-*c*]pyridin-3-
30 yl)phenyl]-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea

EXAMPLE 5A

(S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole

A mixture of (R)-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl methanesulfonate (1.08, 5.15 mmol), 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (1g, 5.15 mmol) and NaH (262 mg, 10.9 mmol) in N,N-dimethylformamide (25 mL) was heated at 90 °C for 3 hours, then allowed to cool to room temperature, quenched with water and extracted with ethyl acetate (3x). The combined organics were washed with brine, concentrated and the residue was purified by chromatography on an Analogix(R) Intelliflash(TM) purification system using a SF25-25g column at a flow rate of 80 mL/minute, eluting with 0% to 30% ethyl acetate : hexanes over 30 minutes to give the title compound.

EXAMPLE 5B

(S)-1-(4-(4-amino-7-(1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)thieno[3,2-c]pyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-methoxyphenyl)urea

The title compound was prepared following the procedures of EXAMPLES 1C-1D except substituting EXAMPLE 5A for 1B and 1-isocyanato-4-methoxybenzene for 1-fluoro-3-isocyanatobenzene in EXAMPLES 1B and 1D, respectively.

EXAMPLE 5C

N-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl]-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea

A solution of EXAMPLE 5B (44 mg, 0.077 mL) in tetrahydrofuran (2 mL) was treated with 2N HCl (1 mL), then stirred at room temperature for 18 hours. The resulting suspension was filtered and the solid was collected and dried to give the title compound. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.72 (s, 3 H) 3.32-3.45 (m, 4 H) 3.84 - 3.91 (m, 1 H) 4.12 (dd, *J*=13.90, 7.80 Hz, 1 H) 4.34 (dd, *J*=13.90, 3.73 Hz, 1 H) 6.89 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 6.89 - 6.93 (m, 2 H) 7.38 (d, *J*=9.15 Hz, 2 H) 7.45 (d, *J*=8.81 Hz, 2 H) 7.65 (d, *J*=8.81 Hz, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 7.99 (d, *J*=0.68 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.28 (d, *J*=0.68 Hz, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H); MS (ESI(+)) *m/z* 531.2 (M+H)⁺.

EXAMPLE 6

N-{4-[4-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl]phenyl}-*N'*-(3-methylphenyl)urea

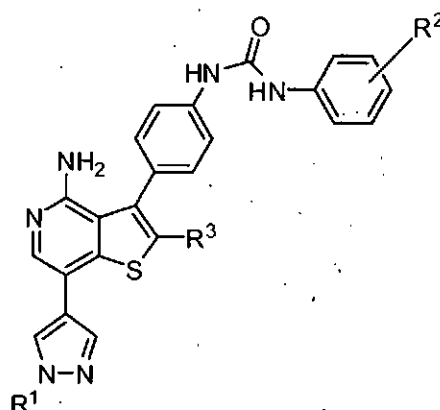
Example 6 is described as EXAMPLE 703 in WO 2005/10009.

The foregoing is meant to illustrate the invention but not to limit it. Variations and changes obvious to one skilled in the art are intended to be within the scope of the invention as defined in the claims.

5

WE CLAIM:

1. A compound having Formula I



or a therapeutically acceptable salt thereof,
wherein

R^1 is hydroxyalkyl;

R^2 is selected from the group consisting of alkoxy, alkyl, halo, and haloalkoxy; and

R^3 is hydrogen or alkyl.

2. The compound of claim 1 which is

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(3-fluorophenyl)urea;

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-[4-(difluoromethoxy)phenyl]urea;

N-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-hydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl]-*N'*-(3-methylphenyl)urea;

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl}phenyl)-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea; or
N-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}thieno[3,2-*c*]pyridin-3-yl)phenyl]-*N'*-(4-methoxyphenyl)urea.

3. The compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein said compound does not inhibit CYP3A4.
4. A composition comprising an excipient and a therapeutically effective amount of a compound of claim 1.
5. A method of treating cancer in a mammal comprising administering thereto a therapeutically acceptable amount of a compound of claim 1.

**DERIVADOS DE TIENO [3,2-C]PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE QUINASAS PARA
EL USO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER**

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud invoca los beneficios de prioridad de la solicitud provisional Nro de
Acta 61/120,281, presentada el 5 de diciembre de 2008, y la solicitud provisional Nro de
5 Acta 61/223,760, presentada el 8 de julio de 2009.

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención está dirigida a compuestos que inhiben proteína quinasas tales
como Aurora-quinasas y las familias de quinasas VEGFR y PDGFR, y que tienen un perfil
de seguridad mejorado debido a una baja inhibición de CYP3A4, a composiciones que
10 contienen a los compuestos y a métodos de tratamiento de enfermedades usando los
compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La mitosis es un proceso por el cual una copia completa de un genoma duplicado
es segregada por el aparato de microtúbulos del huso en dos células hija. Se ha
15 encontrado que las Aurora-quinasas, los reguladores mitóticos clave requeridos para la
estabilidad del genoma, están sobreexpresadas en tumores humanos. Existe por ello la
necesidad en el arte terapéutico de compuestos que inhiban las Aurora-quinasas, de
composiciones que comprenden a los inhibidores y de métodos de tratamiento de
enfermedades durante las cuales las Aurora-quinasas están desreguladas o
20 sobreexpresadas.

La fosforilación reversible de proteínas es uno de los mecanismos bioquímicos
primarios que intervienen en la señalización de células eucariotas. Esta reacción es
catalizada por proteína quinasas que transfieren el grupo g-fosfato del ATP a los grupos
hidroxilo sobre las proteínas blanco. Existen 518 de tales enzimas en el genoma humano

de los cuales ~90 catalizan selectivamente la fosforilación de grupos hidroxilo de tirosina. Las tirosina quinasas citosólicas residen en el interior de las células, en tanto las tirosina quinasas de receptores (RTK) poseen dominios extracelular y intracelular y funcionan como receptores de la superficie celular que abarcan toda la membrana. Como tales, las

5 RTK intervienen en las respuestas celulares a las señales del entorno y facilitan un amplio rango de procesos celulares incluyendo los procesos de proliferación, migración y sobrevida.

Las vías de señalización de las RTK normalmente están altamente reguladas, a pesar de lo cual se ha demostrado que una sobreactivación de las mismas promueve el

10 crecimiento, la sobrevida y la metástasis de células cancerosas. Una señalización desregulada de las RTK tiene lugar por sobre-expresión o mutación de genes y se ha correlacionado con el progreso de diversos tipos de cáncer en seres humanos.

La familia de receptores de VEGF (VEGFR) consiste de tres RTK, KDR (receptor que contiene al dominio de inserto quinasa; VEGFR2), FLT1 (tirosina quinasa tipo Fms; VEGFR1) y FLT4 (VEGFR3). Estos receptores intervienen en la función biológica de los

15 factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-A, -B, -C, -D, -E y el factor de crecimiento de la placenta (PIGF)), una familia de glucoproteínas homodiméricas que se unen a los receptores de VEGF con afinidades variables.

El KDR es el principal mediador de los efectos mitogénicos, angiogénicos y

20 mejoradores de la permeabilidad de VEGF-A, de aquí en adelante denominado VEGF. Hay muchos tipos celulares diferentes que pueden producir VEGF, no obstante lo cual su actividad biológica se limita predominantemente a la vasculatura por medio de la expresión de KDR selectiva de células endoteliales. No resulta sorprendente entonces que el eje VEGF/KDR sea un mediador primario de la angiogénesis, el medio por el cual

25 se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes.

El FLT1 se une a VEGF, VEGF-B y al factor de crecimiento placentario. El FLT1 se expresa sobre la superficie de células de la musculatura lisa, monocitos y células madre hematopoyéticas además de células endoteliales. La activación de la señalización

de FLT1 da como resultado la movilización de células progenitoras endoteliales derivadas de la médula que son reclutadas por los tumores donde contribuyen en la formación de nuevos vasos sanguíneos.

El FLT4 interviene en la señalización de VEGF-C y VEGF-D, que interviene en la formación de vasos linfáticos asociada a tumores (linfangiogénesis). Los vasos linfáticos comprenden una de las rutas por las cuales las células cancerosas se diseminan desde los tumores sólidos durante la metástasis.

La familia de receptores de PDGF (PDGFR) consiste de cinco RTK, PDGFR-a y -b, CSF1R, KIT y FLT3.

Las isoformas a y b de receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) toman la forma de homodímeros o heterodímeros a/b y se encuentran más comúnmente sobre la superficie de fibroblastos y células de la musculatura lisa. La PDGFR-b contribuye en la angiogénesis tumoral por proliferación y migración de pericitos, las células peri-endoteliales que se asocian con y estabilizan vasos sanguíneos inmaduros. En los gliomas, la estimulación autócrina del PDGFR, causada por la co-expresión de los receptores de PDGF y PDGF, interviene en la proliferación y sobrevida de células tumorales.

El CSF-1R está codificado por el homólogo celular del oncogen retroviral *v-fms* y es un importante regulador del desarrollo de macrófagos. Los macrófagos son componentes frecuentes del estroma tumoral y se ha demostrado que modifican la matriz extracelular de una manera beneficiosa para el crecimiento y la metástasis del tumor.

El KIT es expresado por células progenitoras hematopoyéticas, mastocitos, células germinales y por las células del marcápasso en el intestino (células intersticiales de Cajal). Contribuye en el progreso del tumor mediante dos mecanismos generales, a saber, la estimulación autócrina por su ligando, el factor de células madre (SCF) y por medio de mutaciones que resultan en una actividad quinasa independiente del ligando.

El FLT3 se expresa normalmente sobre las células madre hematopoyéticas donde su interacción con el ligando de FLT3 (FL) estimula la sobrevida, proliferación y

diferenciación de las células madre. Además de su sobreexpresión en diversas células de leucemia, el FLT3 muta con frecuencia en las formas malignas hematológicas en aproximadamente un tercio de los pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) que contiene mutaciones activantes.

- 5 Por ello resulta deseable la identificación de compuestos pequeños efectivos que inhiban específicamente la transducción de señales y la proliferación celular por modulación de la actividad de las tirosina quinasas para regular y modular una proliferación, diferenciación o metabolismo celular anormal o inapropiado. En particular, sería beneficiosa la identificación de métodos y compuestos que inhiban específicamente
- 10 la función de una tirosina quinasa que sea esencial para los procesos angiogénicos o la formación de una hiperpermeabilidad vascular que conduzca a edema, ascites, efusiones, exudados y extravasación macromolecular y deposición de la matriz, así como trastornos asociados.

- Las drogas administradas son eliminadas del cuerpo ya sea por excreción o por
- 15 metabolismo en uno o más metabolitos. Una clase de enzimas metabolizantes que es particularmente importante en el metabolismo de drogas es la familia de enzimas del citocromo P450 (también conocido como CYP o P450). Esta es una gran familia de isoenzimas que se ha dividido en más de 15 subfamilias. La subfamilia CYP3A, que incluye CYP3A4, 3A5, 3A7 y 3A43 es la responsable del metabolismo de
- 20 aproximadamente un 60% de las drogas terapéuticas conocidas. La CYP3A4 es en particular la isoenzima CYP más abundante en hígado e intestino y está involucrada en el metabolismo de más del 50% de las drogas usadas en clínica (*Mechanism-Based Inhibition of Cytochrome P450 3A4 by Therapeutic Drugs. Clin. Pharmacokinet*, 2005, 44, 279-304). Al igual que todas las demás enzimas CYP, la CYP3A4 es susceptible a una
- 25 inhibición reversible y pseudo-irreversible o irreversible (basado en el mecanismo) (*Time-dependent CYP Inhibition. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2007, 3, 51-66). Su baja especificidad de sustrato vuelve a las enzimas CYP susceptibles a inhibición por una amplia variedad de drogas estructuralmente distintas.

Como resultado de la inhibición de CYP, se pueden producir cambios abruptos con la co-administración de un agente en un solo individuo que conduce a un incremento o una disminución sustancial en las concentraciones en sangre y tejidos de una droga o un metabolito. Estos tipos de cambios pueden alterar el perfil de seguridad y eficacia de una droga de maneras muy profundas, en especial de drogas con ventanas terapéuticas estrechas. Según se indica en el lineamiento de la FDA para la industria, se requiere una evaluación detallada del potencial de inhibición de CYP para todas las drogas candidato (*Guidance for Industry. Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies in vitro*. US FDA, abril de 1997).

Este tema de la interacción droga-droga es muy importante en el tratamiento de la oncología ya que los pacientes típicamente son tratados con múltiples drogas. Por consiguiente, la reducción de los riesgos de dicha interacción es una consideración importante en el desarrollo de una terapéutica novedosa en cáncer.

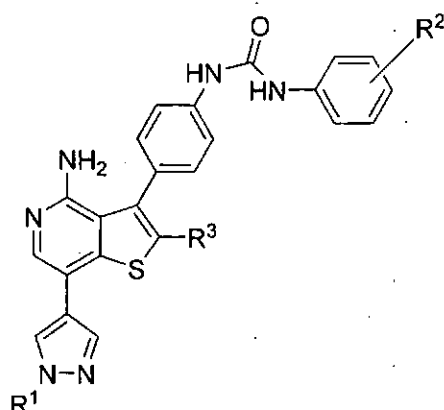
Si bien los compuestos de tienopiridina divulgados en WO2005/010009 muestran una potente inhibición de Aurora y PDGFR/VEGFR quinasas, también pueden ser inhibidores de CYP3A4. Esta invención está dirigida a nuevas tienopiridinas de la fórmula I, que mantienen una potente inhibición de ambas Aurora quinasas y la familia de quinasas que abarcan PDGFR y VEGFR y también demuestran una reducción de al menos 10-30 veces en la inhibición de CYP3A4. Debido a que los compuestos de la presente invención presentan una inhibición de CYP3A4 significativamente reducida, se espera que presenten una baja interacción droga-droga.

Además de la reducción en la inhibición de CYP, los compuestos de la invención han demostrado su utilidad en ensayos adicionales empleados para evaluar la conveniencia de los compuestos como candidatos de drogas. Por ejemplo, los compuestos de la invención muestran potencia en ensayos de células completas (por ejemplo, en el ensayo células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) y el ensayo que mide la fosforilación de la histona H3 y la inducción de poliploidía) y propiedades farmacocinéticas adecuadas (por ejemplo, depuración oral y

biodisponibilidad oral), eficacia *in vivo* (por ejemplo, en el modelo de edema uterino, en los modelos de tumores en flancos y ortotópicos de roedores), seguridad cardiovascular, evaluaciones del CNS y ensayos gastrointestinales.

RESUMEN DE LA INVENCION

- 5 En una forma de realización, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I)



en donde

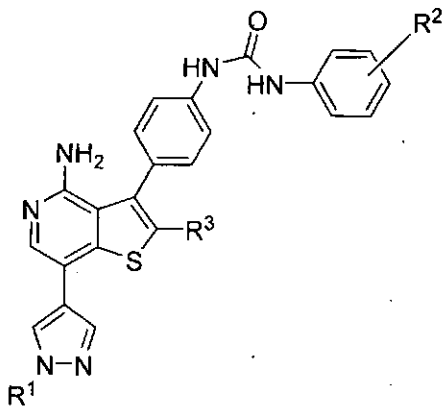
R¹ es hidroxialquilo;

- 10 R² se selecciona del grupo que consiste de alcoxi, alquilo, halo y haloalcoxi; y

R³ es hidrógeno o alquilo.

Aún otra forma de realización está dirigida a métodos de tratamiento de enfermedades que comprenden mediación, sobreexpresión o desregulación de quinasas en un mamífero, donde dichos métodos comprenden administrarle al mismo una cantidad

- 15 terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I,



en donde

R^1 es hidroxialquilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de alcoxi, alquilo, halo y haloalcoxi; y

R^3 es hidrógeno o alquilo.

- 5 Otra forma de realización está dirigida a métodos de tratamiento de neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de células T aguda, carcinoma de células basales, carcinoma del ducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma
- 10 broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielogenosa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma de células B grandes difusa, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio,
- 15 endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer de
- 20 pulmón, linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no Hodgkin), formas malignas y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, formas malignas linfoides originarias de células T o células B, leucemia, linfoma, carcinoma de médula, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia
- 25 mielogenosa, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales,

retinoblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer
5 de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer uterino y tumor de Wilms en un mamífero, donde dichos métodos comprenden administrarle al mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, ya sea solo o en combinación con una radioterapia.

Otra forma de realización está dirigida a métodos de tratamiento de neuroma
10 acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de células T aguda, carcinoma de células basales, carcinoma del ducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia
15 crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielogenosa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma de células B grandes difusa, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago,
20 cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de
25 Hodgkin y no Hodgkin), formas malignas y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, formas malignas linfoides originarias de células T o células B, leucemia, linfoma, carcinoma de médula, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia

mielogenosa, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no
pequeñas, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario,
cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma,
5 policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales,
retinoblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas,
seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos
(carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago,
carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer
de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer uterino y
10 tumor de Wilms en un mamífero, donde dichos métodos comprenden administrarle al
mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-
pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(3-fluorofenil)urea, ya sea solo o en combinación
con una radioterapia.

Otra forma de realización está dirigida a métodos de tratamiento de neuroma
15 acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda
(monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica
y promielocítica), leucemia de células T aguda, carcinoma de células basales, carcinoma
del ducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma
broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia
20 crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia
mielogenosa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma,
cistadenocarcinoma, linfoma de células B grandes difusa, cambios disproliferativos
(displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio,
endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago,
25 cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de
Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma,
enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular,
cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer de

pulmón, linfangioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no Hodgkin), formas malignas y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, formas malignas linfoides originarias de células T o células B, leucemia, linfoma, carcinoma de médula, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielogenosa, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomioma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer uterino y tumor de Wilms en un mamífero, donde dichos métodos comprenden administrarle al mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-[4-(difluorometoxi)fenil]urea, ya sea solo o en combinación con una radioterapia.

Otra forma de realización está dirigida a métodos de tratamiento de neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de células T aguda, carcinoma de células basales, carcinoma del ducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielogenosa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma de células B grandes difusa, cambios displásicos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio,

endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular,

5 cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no Hodgkin), formas malignas y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, formas malignas linfoides originarias de células T o células B, leucemia, linfoma, carcinoma de médula,

10 meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielogenosa, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales,

15 retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer uterino y

20 tumor de Wilms en un mamífero, donde dichos métodos comprenden administrarle al mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-1*H*-pirazol-4-il}tieno[3,2-*c*]piridin-3-il)fenil]-*N'*-(3-metilfenil)urea, ya sea solo o en combinación con una radioterapia.

Otra forma de realización está dirigida a métodos de tratamiento de neuroma

25 acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de células T aguda, carcinoma de células basales, carcinoma del ducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma

broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielogenosa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma de células B grandes difusa, cambios disproliferativos
5 (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular,
10 cáncer de próstata insensible a hormonas; leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no Hodgkin), formas malignas y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, formas malignas linfoides originarias de células T o células B, leucemia, linfoma, carcinoma de médula,
15 meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielogenosa, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales,
20 retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer uterino y
25 tumor de Wilms en un mamífero, donde dichos métodos comprenden administrarle al mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il]fenil)-*N'*-(4-metoxifenil)urea, ya sea solo o en combinación con una radioterapia.

Otra forma de realización está dirigida a métodos de tratamiento de neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de células.T aguda, carcinoma de células basales, carcinoma
5 del ducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielogenosa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma de células B grandes difusa, cambios disproliferativos
10 (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular,
15 cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no Hodgkin), formas malignas y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, formas malignas linfoides originarias de células T o células B, leucemia, linfoma, carcinoma de médula,
20 meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielogenosa, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales,
25 retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer

de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer uterino y tumor de Wilms en un mamífero, donde dichos métodos comprenden administrarle al mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-[4-(4-amino-7-[1-[(2*S*)-2,3-dihidroxi-*propil*]-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il]fenil]-*N'*-(4-metoxifenil)urea, ya sea
5 solo o en combinación con una radioterapia.

Otra forma de realización está dirigida a composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

10 Otra forma de realización está dirigida a composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il]fenil)-*N'*-(3-fluorofenil)urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

15 Otra forma de realización está dirigida a composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il]fenil)-*N'*-[4-(difluorometoxi)fenil]urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

20 Otra forma de realización está dirigida a composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-[4-(4-amino-7-[1-[(2*S*)-2-hidroxi-*propil*]-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il]fenil)-*N'*-(3-metilfenil)urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

25 Otra forma de realización está dirigida a composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-2-metil-*propil*]-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il]fenil)-*N'*-(4-metoxifenil)urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente

terapéutico adicional.

Otra forma de realización está dirigida a composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de a *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihidroxiopropil]-1*H*-pirazol-4-il}tieno[3,2-*c*]piridin-3-il)fenil]-*N'*-(4-metoxifenil)urea, y una
5 cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Aún otra forma de realización está dirigida a métodos de tratamiento de enfermedades que están relacionadas con la mediación, sobreexpresión o desregulación de quinasas en un mamífero, donde dichos métodos comprenden administrarle al mismo
10 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional ya sea solo o en combinación con una radioterapia.

Aún otra forma de realización está dirigida a métodos de tratamiento de enfermedades que están relacionadas con la mediación, sobreexpresión o desregulación de quinasas en un mamífero, donde dichos métodos comprenden administrarle al mismo
15 una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(3-fluorofenil)urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional ya sea solo o en combinación con una radioterapia.

Aún otra forma de realización está dirigida a métodos de tratamiento de enfermedades que están relacionadas con la mediación, sobreexpresión o desregulación de quinasas en un mamífero, donde dichos métodos comprenden administrarle al mismo
20 una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-[4-(difluorometoxi)fenil]urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente
25 terapéutico adicional ya sea solo o en combinación con una radioterapia.

Aún otra forma de realización está dirigida a métodos de tratamiento de enfermedades que están relacionadas con la mediación, sobreexpresión o desregulación

de quinasas en un mamífero, donde dichos métodos comprenden administrarle al mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-1*H*-pirazol-4-il}tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(3-metilfenil)urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional ya sea solo o en combinación con una radioterapia.

Aún otra forma de realización está dirigida a métodos de tratamiento de enfermedades que están relacionadas con la mediación, sobreexpresión o desregulación de quinasas en un mamífero, donde dichos métodos comprenden administrarle al mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(4-metoxifenil)urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional ya sea solo o en combinación con una radioterapia.

Aún otra forma de realización está dirigida a métodos de tratamiento de enfermedades que están relacionadas con la mediación, sobreexpresión o desregulación de quinasas en un mamífero, donde dichos métodos comprenden administrarle al mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihidroxiopropil]-1*H*-pirazol-4-il}tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(4-metoxifenil)urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional ya sea solo o en combinación con una radioterapia.

Otra forma de realización se refiere a métodos de tratamiento de cáncer o neoplasma pediátricos tales como rabdomiosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielogénica aguda pediátrica, rabdomiosarcoma alveolar pediátrico, ependinoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de células grandes pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rabdoide del sistema nervioso central pediátrico, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de Ewing de tumores tales como tumores primitivos neuroectodermal, tumor anaplásico difuso de Wilms pediátrico, tumor de Wilms pediátrico de histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma

pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis pediátrica derivada de neuroblastoma, cánceres pediátricos de células pre-B (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rabdomiosarcoma pediátrico y cánceres pediátricos de células T tales como linfoma y cáncer de piel, donde los
5 métodos comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, ya sea solo o en combinación con una radioterapia.

Otra forma de realización se refiere a métodos de tratamiento de cáncer o neoplasma pediátricos tal como rabdomiosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielogénica aguda pediátrica, rabdomiosarcoma alveolar
10 pediátrico, ependinoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de células grandes pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rabdoide del sistema nervioso central pediátrico, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de Ewing de tumores tales como tumores primitivos neuroectodermal, tumor anaplásico difuso de Wilms pediátrico, tumor
15 de Wilms pediátrico de histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis pediátrica derivada de neuroblastoma, cánceres pediátricos de células pre-B (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rabdomiosarcoma pediátrico y cánceres pediátricos de células T tales como linfoma y cáncer de piel, donde los
20 métodos comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(3-fluorofenil)urea, ya sea solo o en combinación con una radioterapia.

Otra forma de realización se refiere a métodos de tratamiento de cáncer o neoplasma pediátricos tal como rabdomiosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielogénica aguda pediátrica, rabdomiosarcoma alveolar
25 pediátrico, ependinoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de células grandes pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rabdoide del sistema nervioso central pediátrico, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de

Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de Ewing de tumores tales como tumores primitivos neuroectodermal, tumor anaplásico difuso de Wilms pediátrico, tumor de Wilms pediátrico de histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis pediátrica derivada de neuroblastoma, cánceres pediátricos de células pre-B (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico y cánceres pediátricos de células T tales como linfoma y cáncer de piel, donde los métodos comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(4-(difluorometoxi)fenil)urea, ya sea solo o en combinación con una radioterapia.

Otra forma de realización se refiere a métodos de tratamiento de cáncer o neoplasma pediátricos tal como rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielogénica aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependinoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de células grandes pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rabdoide del sistema nervioso central pediátrico, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de Ewing de tumores tales como tumores primitivos neuroectodermal, tumor anaplásico difuso de Wilms pediátrico, tumor de Wilms pediátrico de histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis pediátrica derivada de neuroblastoma, cánceres pediátricos de células pre-B (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico y cánceres pediátricos de células T tales como linfoma y cáncer de piel, donde los métodos comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de N-[4-(4-amino-7-{1-[(2S)-2-hidroxipropil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea, ya sea solo o en combinación con una radioterapia.

Otra forma de realización se refiere a métodos de tratamiento de cáncer o neoplasma pediátricos tal como rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica

- aguda pediátrica, leucemia mielogénica aguda pediátrica, rabdomiosarcoma alveolar pediátrico, ependinoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de células grandes pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rabdoide del sistema nervioso central pediátrico, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de
- 5 Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de Ewing de tumores tales como tumores primitivos neuroectodermal, tumor anaplásico difuso de Wilms pediátrico, tumor de Wilms pediátrico de histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis pediátrica derivada de neuroblastoma, cánceres pediátricos de células pre-B (tales como leucemia),
- 10 osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rabdomiosarcoma pediátrico y cánceres pediátricos de células T tales como linfoma y cáncer de piel, donde los métodos comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(4-metoxifenil)urea, ya sea sólo o en combinación con una radioterapia.
- 15 Otra forma de realización se refiere a métodos de tratamiento de cáncer o neoplasma pediátricos tal como rabdomiosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielogénica aguda pediátrica, rabdomiosarcoma alveolar pediátrico, ependinoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de células grandes pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rabdoide del
- 20 sistema nervioso central pediátrico, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de Ewing de tumores tales como tumores primitivos neuroectodermal, tumor anaplásico difuso de Wilms pediátrico, tumor de Wilms pediátrico de histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis pediátrica derivada de
- 25 neuroblastoma, cánceres pediátricos de células pre-B (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rabdomiosarcoma pediátrico y cánceres pediátricos de células T tales como linfoma y cáncer de piel, donde los métodos comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-[4-

(4-amino-7-{1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il}tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(4-metoxifenil)urea, ya sea solo o en combinación con una radioterapia.

Aún otra forma de realización está dirigida a los compuestos

5 *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea;

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-[4-(difluorometoxi)fenil]urea;

N-[4-(4-amino-7-{1-[(2S)-2-hidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il}tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea;

10 *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(4-metoxifenil)urea; y

N-[4-(4-amino-7-{1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il}tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(4-metoxifenil)urea y sales terapéuticamente aceptables de los mismos.

15 Aún otra forma de realización está dirigida a *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea.

Aún otra forma de realización está dirigida a *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-[4-(difluorometoxi)fenil]urea.

Aún otra forma de realización está dirigida a *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2S)-2-hidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il}tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea.

20 Aún otra forma de realización está dirigida a *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(4-metoxifenil)urea.

Aún otra forma de realización está dirigida a *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il}tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(4-metoxifenil)urea.

25 Aún otra forma de realización está dirigida a un compuesto de la fórmula I, y sales terapéuticamente aceptables, prodrogas, ésteres, amidas, sales de prodrogas, sales de ésteres y sales de amidas de los mismos.

Aún otra forma de realización está dirigida a *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, y sales terapéuticamente

aceptables, prodrogas, ésteres, amidas, sales de prodrogas, sales de ésteres y sales de amidas de los mismos.

Aún otra forma de realización está dirigida a *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-[4-(difluorometoxi)fenil]urea, y sales terapéuticamente aceptables, prodrogas, ésteres, amidas, sales de prodrogas, sales de ésteres y sales de amidas de los mismos.

Aún otra forma de realización está dirigida a *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(3-metilfenil)urea, y sales terapéuticamente aceptables, prodrogas, ésteres, amidas, sales de prodrogas, sales de ésteres y sales de amidas de los mismos.

Aún otra forma de realización está dirigida a *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroximetilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(4-metoxifenil)urea, y sales terapéuticamente aceptables, prodrogas, ésteres, amidas, sales de prodrogas, sales de ésteres y sales de amidas de los mismos.

Aún otra forma de realización está dirigida a *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihidroxipropil]-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(4-metoxifenil)urea, y sales terapéuticamente aceptables, prodrogas, ésteres, amidas, sales de prodrogas, sales de ésteres y sales de amidas de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los grupos variables de los compuestos en la presente están representados por identificadores (letras en mayúscula con valores numéricos y/o alfabéticos en superíndice) y se pueden realizar específicamente.

Se podrá comprender que se mantienen las valencias apropiadas para todas las porciones y combinaciones de los mismos, y que los grupos monovalentes con más de un átomo se unen por su extremo izquierdo.

También se podrá comprender que una realización específica de un grupo variable puede ser igual o diferente de otra realización específica que tiene al mismo identificador.

El término "alcoxi", según se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo unido a la parte molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

El término "alquilo", según se usa en la presente, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a diez
5 átomos de carbono.

Los términos "halo" y "halógeno", según se usa en la presente, se refieren a F, Cl, Br o I.

El término "haloalcoxi", según se usa en la presente, se refiere a un grupo haloalquilo unido a la parte molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

10 El término "haloalquilo", según se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, definido en la presente, sustituido con al menos un halógeno, definido en la presente.

El término "hidroxi", según se usa en la presente, se refiere a un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo", según se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo hidroxilo.

15 El término "KDR" significa receptor del dominio de inserto-quinasa (una tirosina quinasa de receptores tipo III) y también se conoce como FLK1, VEGFR, VEGFR2 y CD309.

El término "VEGFR" significa receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular.

20 El término "PDGFR" significa receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos de forma asimétrica en la Configuración R o S, en donde los términos "R" y "S" son como se definen en *Pure Appl. Chem.* (1976) 45, 13-10. Los compuestos que
25 contienen átomos de carbono sustituidos de forma asimétrica con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en esos átomos. A los átomos que presentan un exceso de una configuración frente a otra se les asigna la configuración del exceso, preferentemente un exceso del 85%-90% aproximadamente, más preferentemente un

exceso del 95%-99% aproximadamente y aún más preferentemente un exceso mayor que un 99% aproximadamente. Por lo tanto, esta invención pretende abarcar mezclas racémicas y diastereoisómeros relativos y absolutos de los compuestos con los mismos.

Los compuestos de esta invención también pueden contener dobles enlaces
5 carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración E o Z, en donde el término "E" representa sustituyentes de orden superior a ambos lados del enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa sustituyentes de orden superior por el mismo lado del enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno, determinado según las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de
10 esta invención también pueden existir como una mezcla de isómeros "E" y "Z".

Los compuestos de esta invención también pueden existir como tautómeros o mezclas en equilibrio de los mismos, en donde un protón de un compuesto se desplaza de un átomo a otro. Los ejemplos de tautómeros incluyen, pero en un sentido no limitativo, ceto-enol, fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imina-enamina y semejantes.

Los compuestos de esta invención que contienen grupos NH, C(O)OH, OH o SH
15 pueden tener unidos a los mismos, porciones formadoras de prodrogas. Las porciones formadoras de prodrogas se remueven mediante procesos metabólicos y liberan los compuestos que contienen a los grupos NH, C(O)OH, OH o SH liberados *in vivo*. Las prodrogas son de utilidad para ajustar las propiedades farmacocinéticas de los
20 compuestos tales como solubilidad y/o hidrofobicidad, absorción en el tracto gastrointestinal, biodisponibilidad, penetración en tejidos e índice de depuración.

Los metabolitos de los compuestos de esta invención producidos mediante procesos metabólicos *in vitro* o *in vivo*, también pueden ser de utilidad para tratar las enfermedades asociados con una sobreexpresión o desregulación de proteína quinasas.

25 Determinados compuestos precursores que pueden ser metabolizados *in vitro* o *in vivo* para formar los compuestos de esta invención también pueden ser utilidad para el tratamiento de las enfermedades asociadas con la sobreexpresión o desregulación de proteína quinasas.

Los compuestos de esta invención pueden existir como sales de adición ácida, sales de adición básica o zwitteriones. Las sales de los compuestos de la fórmula I se preparan durante su aislamiento o después de su purificación. Las sales de adición ácida son aquellas que derivan de la reacción de un compuesto de esta invención con ácido.

5 Por lo tanto, esta invención pretende abarcar las sales incluyendo las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, formato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, iodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metansulfonato,

10 naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluensulfonato y undecanoato de los compuestos de esta invención. Las sales de adición básica de los compuestos son aquellas que derivan de la reacción de los compuestos de esta invención con el bicarbonato, carbonato, hidróxido o fosfato de cationes tales como

15 litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar, por ejemplo, por vía bucal, oftálmica, oral, osmóticamente, parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica, transdérmica, vaginal e intraarterial así como mediante intraarticular inyección, infusión, y localización en el cuerpo, tal como, por

20 ejemplo, la vasculatura.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la fórmula I dependen del receptor del tratamiento, la enfermedad tratada y la severidad de la misma, la composición que comprende al mismo, el momento de la administración, la ruta de administración, la duración del tratamiento, la potencia, el índice de depuración y si se co-

25 administra, o no, otra droga. La cantidad de un compuesto de la fórmula I usada para elaborar una composición a ser administrada a un paciente diariamente en una dosis única o en varias dosis se encuentra entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única contienen estas

cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, materiales encapsulantes y aditivos tales como aceleradores de absorción, antioxidantes, aglutinantes, soluciones
5 amortiguadoras, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes desintegrantes, emulsionantes, disolventes, rellenos, agentes saborizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes, mezclas de los mismos y semejantes.

10 Los excipientes para la preparación de las composiciones que comprenden un compuesto de la fórmula I para ser administradas por vía oral incluyen, pero en un sentido no limitativo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de castor, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón,
15 crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de maní, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de maní, sales de fosfato de potasio, almidón de papa, povidona, propilenglicol, solución
20 Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales de fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácido esteárico, estearilfumarato, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua, mezclas de los mismos y semejantes. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la fórmula I para ser
25 administradas por vía oftálmica u oral incluyen, pero en un sentido no limitativo, 1,3 butilenglicol, aceite de castor, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, aceite de germen, aceite de maní, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua,

mezclas de los mismos y semejantes. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la fórmula I para ser administradas osmóticamente incluyen, pero en un sentido no limitativo, clorofluorohidrocarburos, etanol, agua, mezclas de los mismos y semejantes. Los excipientes para la preparación de

5 composiciones que comprenden un compuesto de la fórmula I para ser administradas por vía parenteral incluyen, pero en un sentido no limitativo, 1,3 butandiol, aceite de castor, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de maní, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de maní, solución Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, U.S.P. o solución isotónica de cloruro de sodio, agua, mezclas de

10 los mismos y semejantes. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la fórmula I para ser administradas por vía rectal o vaginal incluyen, pero en un sentido no limitativo, manteca de cacao, polietilenglicol, cera, mezclas de los mismos y semejantes.

Se espera que los compuestos de la fórmula I sean de utilidad cuando se emplean

15 con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, inhibidores de la aurora quinasas, inhibidores de otros promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), inhibidores de quinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (conector de células T biespecífico), modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo

20 celular, inhibidores de ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor de homólogos del oncogen viral de leucemia (ErbB2), inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de la proteína de shock térmico (HSP)-90, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, sustancias inmunológicas, antibióticos intercaladores de inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP), inhibidores de quinasas, blancos en mamíferos de

25 inhibidores de rapamicina, inhibidores de quinasas extracelulares regulados por señales activados por mitógenos de microARN, proteínas de unión multivalentes, drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAID), inhibidores de poli ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasa del tipo

polo (Plk), inhibidores de proteosomas, análogos de purinas, análogos de pirimidinas, inhibidores de tirosina quinasa de receptores, alcaloides retinoides/deltoides de plantas, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (siARN), inhibidores de topoisomerasas, combinaciones de los mismos y semejantes.

- 5 Un anticuerpo BiTE es un anticuerpo bi-específico que dirige a las células T para que unan células cancerosas al unir simultáneamente las dos células. Después la célula T ataca la célula de cáncer de interés. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y semejantes.

- Los siARN son moléculas que tienen bases de ARN endógeno o nucleótidos
10 modificados químicamente. Las modificaciones no anularán la actividad celular, sino que impartirán una mayor estabilidad y/o una mayor potencia celular. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos de fosforotioato, 2'-desoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil-ribonucleótidos o una combinación de los mismos. El siARN puede variar en cuanto a longitudes (10-200
15 bps) y estructuras (horquillas, cadenas simples/dobles, protuberancias, nicks/huecos, coincidencias erróneas) y se puede procesar en la célula para proporcionar un silenciamiento de genes activos. En determinadas formas de realización, un siARN de cadena doble (dsARN) puede tener la misma cantidad de nucleótidos en cada cadena (extremos romos) o extremos asimétricos. (proyecciones). La proyección de 1-2
20 nucleótidos puede estar presente sobre la cadena orientada en el sentido del marco de lectura y/o sobre la cadena antisentido, así como por los extremos 5' y/o 3' de una cadena dada.

- Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión a antígenos. La proteína de unión multivalente es manipulada
25 preferentemente para que tenga tres o más sitios de unión al antígeno y en general no es un anticuerpo de origen natural. El término "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión con la capacidad de unir dos o más blancos relacionados o no relacionados. Las proteínas de unión con dominio variable doble (DVD) son proteínas de

unión tetravalentes o multivalentes que comprenden dos o más sitios de unión a antígenos. Dichos DVD pueden ser monoespecíficos, es decir, con la capacidad de unir un antígeno, o multiespecíficos, es decir, con la capacidad de unir dos o más antígenos. Las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena liviana se conocen como una Ig DVD. Cada mitad de una Ig DVD comprende un polipéptido DVD de cadena pesada, y un polipéptido DVD de cadena liviana, y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena liviana, con la participación de un total de 6 CDR en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno.

10 Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfano, carbocuna, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE™ (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbacina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalano, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfano, rofosfamida y semejantes.

Los inhibidores de angiogénesis incluyen inhibidores del receptor de tirosina quinasa específico de endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico-2 (IGFR-2), inhibidores de metaloproteínasa de matriz-2 (MMP-2), inhibidores de metaloproteínasa de matriz-9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores del receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGFR) y semejantes.

Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (metrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR, (5-etinil-1-β -D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida),

- enocitabina, etinilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo sólo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribósido, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato,
- 5 S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y semejantes.

Los inhibidores de la quinasa Aurora incluyen AZD-1152, MLN-8054, VX-680 y semejantes.

- Los inhibidores de proteínas Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gospol), GENASENSE® (G3139 u oblimersen (oligonucleótido antisentido dirigido a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-
- 10 (4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencensulfonamida) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencensulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y semejantes.

- 15 Los inhibidores de la Bcr-Abl quinasa incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y semejantes.

Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y semejantes.

- 20 Los inhibidores de la COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX™ (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK--663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y semejantes.

- 25 Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, anti-EGFr inmunoliposomas, vacuna EGF, EMD--7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB® (lapatinib) y semejantes.

Los inhibidores de ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, 5 anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, anticuerpo monoclonal AR-209, anticuerpo monoclonal 2B-1 y semejantes.

Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), TSA, ácido valproico y semejantes.

Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, 10 CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB®, (anticuerpo recombinante humano para HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y semejantes.

Los inhibidores de proteínas de apoptosis incluyen ApoMab (un anticuerpo monoclonal IgG1 madurado por afinidad completamente humano), anticuerpos dirigidos 15 contra TRAIL o receptores de muerte (por ejemplo, los agonists del receptor proapoptótico, DR4 y DR5), conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y tratuzumab.

Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y semejantes.

20 Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus y semejantes.

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (quetoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam) crema ibuprofin, ALEVE® y NAPROSYN® 25 (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolac), TORADOL® (quetorolac), DAYPRO® (oxaprozin) y semejantes.

Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y semejantes.

Los quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino y semejantes.

Los inhibidores de quinasa del tipo polo incluyen BI-2536 y semejantes.

- 5 Los análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, TSP-1 y semejantes.

- Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, 10 IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222534), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), trampa de VEGF, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y semejantes.

- Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorubicina, 15 CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina liposómica), elsamitrucina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, stimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y semejantes.

- Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarubicina, 9-aminocamptotecina, 20 amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecan), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecan, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecan, 10-hidroxycamptotecina, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecan, sobúzoxan, SN-33, taflupósido, topotecan y semejantes.

- 25 Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos para CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos para IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab y semejantes.

Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL®, (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ fadrozol, FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestranto), FEMARA®, (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® o
 5 RENAGEL® (doxercalciferol), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRION™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrate de tamoxifen), PLENAXIS™ (abarelix), predisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona de liberación de la hormona
 10 luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de histrelina), VETORYL®, (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y semejantes.

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (alitretinoína), ATRAGEN® (tretinoína liposomal), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y semejantes.

15 Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y semejantes.

Los alcaloides vegetales incluyen, pero en un sentido no limitativo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y semejantes.

Los inhibidores de proteasoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-
 20 0052, PR-171 y semejantes.

Los ejemplos de sustancias inmunológicas incluyen interferones y otros agentes inmunopotenciadores. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gama-1a, ACTIMMUNE® (interferón gama-1b), o interferón gama-n1, combinaciones de los mismos y semejantes. Otros agentes
 25 incluyen ALFAFERONE®, (IFN-α), BAM-002 (glutathión oxidado), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno de linfocitos citotóxico 4), decarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE®

(lenograstim), lentinan, alpha interferón de leucocitos, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra melanoma, mitumomab, molgramostim, MILOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostima, sizofilán, teceleuquina, THERACYS® (bacilo de Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleuquina), ZADAXIN® (timalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetano) y semejantes.

10 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivientes o respuestas biológicas, tales como sobrevida, crecimiento o diferenciación de células de tejidos para dirigirlas hacia una actividad antitumoral e incluyen creolina, lentinano, sizofirano, picibanilo PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y semejantes.

15 Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y semejantes.

Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptopurina).

20 Los agentes antimicóticos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencensulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y semejantes.

25 Los compuestos de esta invención también se pueden usar como radiosensibilizadores que mejoran la eficacia de una radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada, no sellada, y semejantes.

Además, los compuestos de la Fórmula I se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna de Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN™ (exisulind),

5 AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparáginasa, atamestano (1-metil-3,17-dionandrosta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combreastatina), BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEAVAC™ (vacuna contra cáncer), CELEUK® (celmoleuquina), CEPLENE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX™ (vacuna contra el papilomavirus humano),

10 CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CyPat™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalítico y de traslocación de la toxina de la difteria fusionados por medio de un ligador His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas de la difteria), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-

15 dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de esqualamina), DIMERICINE® (loción liposomal T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecan), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante cuadrivalente contra el papilomavirus humano (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna con gangliósidos conjugados), GVAX® (vacuna contra cáncer de próstata),

20 halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), IL-13-exotoxina de pseudomonas, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexato glucuronato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una

25 enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento con vacuna para melanoma), ONCOVAX® (vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecano), OSIDEM® (droga celular en

base a anticuerpos), OVAREX[®] MAb (anticuerpo monoclonal murino), paditaxel, PANDIMEX[™] (saponinas aglicona de ginseng que comprende 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC[®]-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastato, REMOVAB[®] (catumaxomab), REVLIMID[®] (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE[®] LA (lanreotido), SORIATANE[®] (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN[®] (bexaroteno), TAXOPREXIN[®] (DHA-paclitaxel), TELCYTA[™] (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR[®] (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE[®] (STn-KLH), timitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE[™] (adenovector: vehículo de ADN que contiene al gen para el factor de necrosis tumoral- α), TRACLEER[®] o ZAVESCA[®] (bosentano), tretinoína (Retina-A), tetrandrina, TRISENOX[®] (trióxido de arsénico), VIRULIZIN[®], ukraina (derivado de alcaloides de la planta celandina mayor), vitaxina (anticuerpo anti- α v β 3), XCYTRIN[®] (motexafina gadolinio), XINLAY[™] (atrasentano), XYOTAX[™] (paclitaxel poliglumex), YONDELIS[™] (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD[®] (dexrazoxano), ZOMETA[®] (ácido zolendróico), zorubicina y semejantes.

Para determinar la actividad Aurora B de los compuestos representativos de la invención, se incubó la enzima activa Aurora B (residuos recombinantes 1-344) con INCENP (proteína de fusión GST recombinante (Upstate)) en cavidades de una placa de 384 cavidades con los residuos 1-21 del péptido de histona H3 biotinilada (Upstate), ATP 1 mM y concentraciones variables de inhibidores en una solución amortiguadora HEPES, pH 7,4 que contiene MgCl₂, ortovanadato de sodio y Triton X-100. Después de 1 hora, la reacción se detuvo con EDTA y se agregó anti-fosfo-histona H3-criptato de europio (Cis-Bio) y SA-APC (Phycolink, Prozyme) para detectar el fosfopéptido. La cantidad de fosforilación se determinó por la relación de señales de fluorescencia con resolución temporal a 665 nm y 615 nm. Los valores de IC₅₀ se calcularon por un ajuste exponencial de los valores de inhibición con las concentraciones de inhibidor usando el software

Assay Explorer.

Para determinar la actividad Aurora A y C de los compuestos representativos de la invención, se incubó la enzima Aurora A o C activa en cavidades de una placa de 384 cavidades con sustrato STK-2 biotinilado (Upstate), ATP 1 mM y concentraciones variables de inhibidores en una solución amortiguadora Hepes, pH 7,4 que contiene MgCl₂, ortovanadato de sodio y Triton X-100. Después de 1 hora, la reacción se detuvo con EDTA y se agregó anticuerpo anti-fosfo-STK-criptato de europio (Upstate) y SA-XL665 (Upstate) para detectar el fosfopéptido. La cantidad de fosforilación se determinó por la relación de señales de fluorescencia con resolución temporal a 665 nm y 615 nm.

10 Los valores de IC₅₀ se calcularon por un ajuste exponencial de los valores de inhibición con las concentraciones de inhibidor usando el software Assay Explorer.

Para determinar la actividad de las distintas quinasas, se usó un ensayo quinasas de fluorescencia homogénea de resolución temporal (HTRF) *in vitro*. (Mathis, G., *HTRF(R) Technology. J Biomol Screen*, 1999, 4(6): págs. 309-314; Alfred J. Kolb, Paul V. Kaplita, David J. Hayes, Young-Whan Park, Christine Pernell, John S. Major y Gérard Mathis, *Drug Discovery Today*, 1998, 3, 333-342.)

15

Por ejemplo, para KDR, cKIT, FLT1, CSF1R y FTL3, se mezcló la enzima purificada con sustrato N-biotinilado 0,5 µM (Biotina-Ahx-AEEEEYFFLA-amida (SEQ ID N° 1)), concentraciones variables de inhibidor en solución amortiguadora de reacción (HEPES 50 mM, pH 7,1, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, BSA 0,1% y DTT 1 mM, 40 µl de volumen final), ATP (1 mM de conc. final) en una placa negra de 384 cavidades. Después de 60 min de incubación a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó por adición de una solución amortiguada de EDTA (concentraciones finales aproximadas: Se agregó EDTA 30 mM, BSA 0,1%, Triton X-100 0,1% y KF 0,24 M) y una solución de agentes reveladores (para obtener 0,084 ng/cavidad de estreptavidina-XL-665 (Cis-Bio) y 6,5 ng/cavidad de mAb anti-fosfotirosina PT66-K-criptato de europio) a la mezcla de reacción. Se dejó asentar la reacción neutralizada a temperatura ambiente por 3 horas y

20

25

luego se leyó en un detector de fluorescencia de resolución temporal (InVision, Perkin-Elmer) a 620 nm y 665 nm sucesivamente con excitación. Se usó la relación entre la señal de 620 nm y 665 nm en el cálculo de la IC₅₀.

En la Tabla I se muestran los detalles para las distintas quinasas.

5 **Tabla I**

			ENSAYOS HTRF
Enzima	Construcción	PM (kD)	Conc. de reacción enzimática (ng/cavidad)
KDR	His6-KDR 789-1354	63	7
cKIT	Fusión-GST	70	4
FLT1	Marca-His6	65	
CSF-1r	M-His(6)-CSF-1R Q547-C972	50	10
FLT3	M-His(6)-FLT3 Q569-S993	50	0,6
PDGFR-beta	Fusión-GST	100	20

En la Tabla 2 y en la Tabla 3 se demuestra la utilidad de los Ejemplos 1-6 como inhibidores de múltiples quinasas.

Tabla 2

	Familia VEGFR		Familia PDGFR		
	KDR	FLT1	CSF1R	FLT3	cKIT
	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
Ejemplo					
1	0,00159	0,00125	0,00342	0,0013	0,01953
2	0,00265	0,0021	0,00222	0,00113	0,02727
3	0,0016	0,00204	0,00562	0,00218	0,02711
4	0,00501	0,00429	0,00787	0,00193	0,05305
5	0,00183	0,00145	0,00134	0,00122	0,01258
6	0,00218	0,0019	0,00274	0,00181	0,00428

Tabla 3

	Aurora B	Aurora A
	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
Ejemplo		
1	0,00673	0,67542
2	0,00787	4,7431
3	0,01121	0,24831
4	0,01484	3,61985
5	0,02893	0,57014
6	0,00844	0,3572

ENSAYO CON CYP 3A4

5 Los ensayos (200 μl de volumen final) se llevaron a cabo en placas de cavidades profundas de polipropileno NUNC en solución amortiguadora de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,4, usando un agitador para placas de microtitulación en un incubador a 37 °C. Se incubaron microsomas agrupadas de hígado humano (BD Gentest, 50 μg/ml) con 5

concentraciones de compuesto de prueba (entre 0,1 μ M y 10 μ M), NADPH 1 mM (Sigma) y midazolam 2 μ M (Sigma). Se agregó una cantidad constante de dimetilsulfóxido (1%) a las incubaciones con los compuestos de prueba y cada análisis se realizó por duplicado. Para los experimentos de preincubación (Pre), se mezclaron los microsomes, los compuestos de prueba y NADPH y se incubaron por 30 minutos antes de la adición de midazolam. Para los experimentos de co-incubación (Co), se mezclaron los compuestos, los microsomas y midazolam y la reacción se inició por adición de NADPH a las cavidades. En ambos protocolos, la reacción completa se terminó después de 10 minutos de agitación por adición de 100 μ l de una mezcla 1/1 de acetonitrilo y metanol que contiene 1-hidroxitriazolam 0,33 μ M.

Para el análisis, se transfirió una alícuota de cada cavidad a un vial para muestreador automático y se inyectaron 10 μ l sobre un sistema de HPLC LC-10A Shimadzu equipado con una columna YMC-AQ (2,0 x 50 mm). Los componentes se separaron usando un gradiente de 10% de acetonitrilo – 0,1% de ácido acético a 70% de acetonitrilo – 0,1% de ácido acético a una velocidad de flujo de 0,4 ml/minuto sobre un período de 5 minutos. Los compuestos midazolam, 1-hidroxitriazolam (estándar interno), 1-hidroximidazolam y 4-hidroximidazolam se cuantificaron por LC-MS/MS usando un LCQ Duo (ThermoFinnigan). Se usó la relación de 1-hidroximidazolam (producto de CYP 3A4) y el estándar interno a cada concentración de compuesto para calcular el % de inhibición de la actividad con respecto a la relación calculada para las incubaciones control sin inhibidor. En la ausencia de NADPH, no se observó hidroxilación de midazolam. Se usó ketoconazol como inhibidor estándar, que a una concentración de 0,1 μ M produce un 70-80% de inhibición de CYP 3A4. Se calcularon los valores de IC_{50} (la concentración a la cual se inhibe el 50% de la enzima) para los ejemplos 1-5 y el ejemplo 6 (que se describe como el EJEMPLO 703 en WO 2005/10009) y se muestran en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

	Condiciones de incubación	IC ₅₀ (μM)
EJEMPLO 1	Co	>10
	Pre	>10
EJEMPLO 2	Co	>10
	Pre	>10
EJEMPLO 3	Co	>10
	Pre	>10
EJEMPLO 4	Co	>10
	Pre	>10
EJEMPLO 5	Co	>10
	Pre	>10
EJEMPLO 6	Co	,30
	Pre	,76

Los datos en las tablas 2, 3 y 4 ilustran la utilidad de los compuestos de esta invención como inhibidores de múltiples quinasas con el beneficio agregado de una inhibición reducida de CYP.

Los compuestos que se describieron como de baja inhibición de CYP o ausencia de inhibición de CYP son aquellos compuestos que tienen un valor de IC₅₀ de >10 μM en el ensayo anterior.

La homología estructural entre las Aurora proteína quinasas A, B y C se describe en *Nature Reviews/Cancer*, Vol. 4, diciembre, 2004.

Se espera que, dado que el compuesto de esta invención inhibe la actividad de Aurora-quinasa B, también podría ser de utilidad como un inhibidor de proteína quinasas que tengan una homología estructural estrecha con la misma, tal como, por ejemplo, la

Aurora-quinasa A y la Aurora-quinasa C.

Los datos para el ejemplo 1 se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

	HTRF para Aurora B	HTRF para Aurora A	HTRF para Aurora C
Ejemplo	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
1	0,007	0,120	0,001

5 Este dato demuestra la utilidad del Ejemplo 1 como un inhibidor de Aurora-quinasa A y Aurora-quinasa B y Aurora-quinasa C.

Por lo tanto, se espera que los compuestos de esta invención tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades durante cuyo transcurso se expresan proteína quinasas, tal como cualquiera o todos los miembros de la familia de Aurora-quinasas.

10 La participación de aurora quinasas en células de carcinoma pancreático se describe en Zhu, J., et al., *AURKA Amplification, Chromosome Instability, And Centrosome Abnormality in Human Pancreatic Carcinoma Cells*. Cancer Genet. Cytogenet., 2005. 159(1): págs. 10-17; yLi D., Zhu J., Firozi P. F., et al., *Overexpression of Oncogenic STK15/BTAK/Aurora A Kinase in Human Pancreatic Cancer*. Clin. Cancer
15 Res. 2003; 9:991-7.

La participación de aurora quinasas en carcinoma de pulmón de células no pequeñas se describe en Smith, S.L., et al., *Overexpression of Aurora B Kinase (AURKB) in Primary Non-Small Cell Lung Carcinoma is Frequent, Generally Driven from One Allele, and Correlates with the Level of Genetic Instability*. Br. J. Cancer, 2005. 93(6): págs. 719-
20 729.

La participación de aurora quinasas en cáncer de próstata se describe en Chieffi, P., et al., *Aurora B Expression Directly Correlates with Prostate Cancer Malignancy*. Prostate, 2006. 66(3): págs. 326-33; y Chieffi P., Cozzolino L., Kisslinger A., et al., *Aurora*

B Expression Directly Correlates with Prostate Cancer Malignancy and Influences Prostate Cell Proliferation. Prostate 2006; 66:326-33.

La participación de aurora quinasas en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello se describe en Reiter, R., et al., *Aurora Kinase A Messenger RNA Overexpression is Correlated with Tumor Progression and Shortened Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Clin Cancer Res*, 2006. 12(17): págs. 5136-41.

La participación de aurora quinasas en la leucemia mieloide aguda se describe en Walsby E., Walsh V., Pepper C., Burnett A., y Mills K. *Haematologica.*, mayo de 2008; 93(5):662-9.

10 La participación de aurora quinasas en cáncer de mama se describe en Tanaka T., Kimura M., Matsunaga K., Fukada D., Mori H., Okano Y. *Centrosomal Kinase AIK1 is Overexpressed in Invasive Ductal Carcinoma of The Breast. Cancer Res.* 1999; 59:2041-4; Miyoshi Y., Iwao K., Egawa C., Noguchi S. *Association of Centrosomal Kinase STK15/BTAK Mrna Expression with Chromosomal Instability in Human Breast Cancers. Int. J. Cancer* 2001; 92:370-3; Hoque A., Carter J., Xia W., et al., *Loss Of Aurora A/STK15/BTAK Overexpression Correlates with Transition of in Situ to Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003; 12:1518-22; Royce M. E., Xia W., Sahin A. A., et al., *STK15/Aurora-A Expression in Primary Breast Tumors is Correlated with Nuclear Grade But Not With Prognosis. Cancer* 2004; 100:12-9;

20 Bodvarsdottir S. K., Hilmarisdottir H., Birgisdottir V., Steinarsdottir M., Jonasson J. G., Eyfjord J. E., *Aurora-A Amplification Associated with BRCA2 Mutation in Breast Tumours. Cancer Lett* 2007; 248:96-102; Sen S., Zhou H., White R. A., *A Putative Serine/Threonine Kinase Encoding Gene BTAK on Chromosome 20q13 is Amplified and Overexpressed in Human Breast Cancer Cell Lines. Oncogene* 1997; 14:2195-200; Lo Y. L., Yu J. C., Chen

25 S. T., et al., *Breast Cancer Risk Associated with Genotypic Polymorphism of the Mitosisregulating Gene Aurora-A/STK15/BTAK. en. J. Cancer* 2005; 115:276-83; Vidarsdottir L., Bodvarsdottir S. K., Hilmarisdottir H., Tryggvadottir L., Eyfjord J. E., *Breast Cancer Risk Associated with AURKA 91T a Polymorphism in Relation to BRCA Mutations.*

Cancer Lett 2007; 250:206-12; Cox D. G., Hankinson S. E., Hunter D. J., *Polymorphisms of the Aurka (STK15/Aurora Kinase) Gene and Breast Cancer Risk (United States). Cancer Causes Control* 2006; 17:81-3; y Tchatchou S., Wirttenberger M., Hemminki K., et al., *Aurora Kinases A and B and Familial Breast Cancer Risk. Cancer Lett* 2007; 247:266-72.

La participación de aurora quinasas en cáncer de pulmón se describe en Smith S. L., Bowers N. L., Betticher D. C., et al., *Overexpression Of Aurora B Kinase (AURKB) in Primary Non small Cell Lung Carcinoma is Frequent, Generally Driven Fromone Allele, and Correlates with the Level Of Genetic Instability. Br. J. Cancer* 2005; 93:719-29; Xu H. T., Ma L., Qi F.J., et al., *Expression of Serine Threonine Kinase15 is Associated with Poor Differentiation in Lung Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma. Pathol. Int.* 2006; 56:375-80; Vischioni B., Oudejans J. J., Vos W., Rodriguez J. A., Giaccone G. *Frequent Overexpression of Aurora B Kinase, a Novel Drug Target, in Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients. Mol. Cancer Ther.* 2006;5:2905-13; and Gu J., Gong Y., Huang M., Lu C., Spitz M.R.,Wu X. *Polymorphisms Of STK15 (Aurora-A) Gene and Lung Cancer Risk in Caucasians. Carcinogenesis* 2007; 28:350-5.

La participación de aurora quinasas en cáncer de vejiga se describe en Comperat E., Camparo P., Haus R., et al., *Aurora-A/STK-15 is a Predictive Factor for Recurrent Behaviour in Non-Invasive Bladder Carcinoma: A Study Of 128 Cases of Non-Invasive Neoplasms. Virchows Arch* 2007;450:419-24; Fraizer G.C., Diaz M.F., Lee I.L., Grossman H.B., Sen S. *Aurora-A/STK15/BTAK Enhances Chromosomal Instability in Bladder Cancer Cells. Int. J. Oncol.* 2004; 25:1631-9; and Sen S., Zhou H., Zhang R.D., et al., *Amplification/Overexpression of A Mitotic Kinase Gene in Human Bladder cancer. J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94:1320-9.

La participación de aurora quinasas en cáncer de esófago se describe en Tong T., Zhong Y., Kong J., et al., *Overexpression of Aurora-A Contributes to Malignant Development of Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Clin. Cancer Res.* 2004;10:7304-10; Yang S.B., Zhou X.B., Zhu H.X., et al., *Amplification and*

Overexpression of Aurora-A in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Oncol. Rep. 2007; 17:1083-8; and Kimura M.T., Mori T., Conroy J., et al., *Two Functional Coding Single Nucleotide Polymorphisms in STK15 (Aurora-A) Coordinately Increase Esophageal Cancer Risk. Cancer Res* 2005; 65:3548-54.

- 5 La participación de aurora quinasas en cáncer de cerebro se describe en Araki K., Nozaki K., Ueba T., Tatsuka M., Hashimoto N: *High Expression of Aurora-B/Aurora and Ipl1-Like Midbody-Associated Protein (A/M-1) in Astrocytomas. J. Neurooncol.* 2004;67:53-64; Zeng W.F., Navaratne K., Prayson R.A., Weil R.J. *Aurora B Expression Correlates with Aggressive Behaviour in Glioblastoma Multiforme. J. Clin. Pathol.* 2007; 60:218-21;
- 10 Reichardt W., Jung V., Brunner C., et al., *The Putative Serine/Threonine Kinase Gene STK15 on Chromosome 20q13.2 is Amplified In Human Gliomas. Oncol. Rep.* 2003;10:1275-9; Klein A., Reichardt W., Jung V., Zang K.D., Meese E., Urbschat S. *Overexpression and Amplification of STK15 In Human Gliomas. Int. J. Oncol.* 2004; 25:1789-94; and Neben K., Korshunov A., Benner A., et al., *Microarray Based Screening*
- 15 *for Molecular Markers Nmedulloblastoma Revealed STK15 as Independent Predictor for Survival. Cancer Res* 2004; 64:3103-11.

 La participación de aurora quinasas en cáncer de hígado se describe en Jeng Y.M., Peng S.Y., Lin C.Y., Hsu H.C. *Overexpression and Amplification of Aurora-A in Hepatocellular Carcinoma. Clin. Cancer Res.* 2004; 10:2065-71.

- 20 La participación de aurora quinasas en cáncer de cabeza y cuello se describe en Zhao X., Li F.C., Li Y.H., et al., *[Mutation of p53 and Overexpression Of STK15 in Laryngeal Squamous-Cell Carcinoma]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2005; 27:134-7; Li F.C., Li Y.H., Zhao X., et al., *[Deletion of p15 and p16 Genes and Overexpression of STK15 Gene in Human Laryngeal Squamous Cell Carcinoma]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi*
- 25 2003; 83:316-9; Reiter R., Gais P., Jutting U., et al., *Aurora Kinase A Messenger RNA Overexpression is Correlated with Tumor Progression and Shortened Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Clin. Cancer Res.* 2006; 12:5136-41; Qi G., Ogawa I., Kudo Y., et al., *Aurora-B Expression and Its Correlation with Cell Proliferation and*

Metastasis in Oral Cancer. Virchows Arch 2007; 450:297-302; and Tatsuka M., Sato S., Kitajima S., et al., *Overexpression of Aurora-A Potentiates HRAS-mediated Oncogenic Transformation and is Implicated in Oral Carcinogenesis. Oncogene* 2005; 4:1122-7.

La participación de aurora quinasas en cáncer de tiroides se describe en
5 Sorrentino R., Libertini S., Pallante P.L., et al., *Aurora B Overexpression Associates with the Thyroid Carcinoma Undifferentiated Phenotype and is Required for Thyroid Carcinoma Cell Proliferation. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90:928-35.

La participación de aurora quinasas en cáncer de ovario se describe en Lassmann S., Shen Y., Jutting U., et al., *Predictive Value of Aurora-A/STK15 Expression for Late*
10 *Stage Epithelial Ovarian Cancer Patients Treated By Adjuvant Chemotherapy. Clin Cancer Res* 2007; 13:4083-91; and Landen C.N., Jr., Lin Y.G., Immaneni A., et al., *Overexpression of the Centrosomal Protein, Aurora-A Kinase is Associated with Poor Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer Patients. Clin. Cancer Res.* 2007; 13:4098-104.

La participación de aurora quinasas en cáncer renal se describe en Kurahashi T.,
15 Miyake H., Hara I., Fujisawa M. *Significance of Aurora-A Expression in Renal Cell Carcinoma. Urol. Oncol.* 2007; 25:128-33.

La participación de aurora quinasas en cáncer de endometrio se describe en Moreno-Bueno G., Sanchez-Estevez C., Cassia R., et al., *Differential Gene Expression Profile in Endometrioid and Nonendometrioid Endometrial Carcinoma:STK15 is Frequently*
20 *Overexpressed and Amplified in Nonendometrioid Carcinomas. Cancer Res.* 2003; 63:5697-702.

La participación de aurora quinasas en cáncer gástrico se describe en Ju H., Cho H., Kim Y.S., et al., *Functional Polymorphism 57Val>Ile of Aurora Kinase A Associated with Increased Risk of Gastric Cancer Progression. Cancer Lett.* 2006; 242:273-9.

25 La participación de aurora quinasas en cáncer de colon se describe en Nishida N., Nagasaka T., Kashiwagi K., Boland C.R., Goel A. *High Copy Amplification of the Aurora-A Gene is Associated with Chromosomal Instability Phenotype in Human Colorectal Cancers. Cancer Biol. Ther.* 2007; 6:525-33; Bischoff J.R., Anderson L., Zhu Y., et al., A

Homologue of Drosophila Aurora Kinase is Oncogenic and Amplified In Human Colorectal Cancers. EMBO J 1998; 17:3052-65; Chen J., Sen S., Amos C.I., et al., *Association Between Aurora-A Kinase Polymorphisms and Age of Onset of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer in a Caucasian Population.* Mol. Carcinog. 2007; 46:249-56; Hienonen T., Salovaara R., Mecklin J.P., Jarvinen H., Karhu A., Aaltonen L.A. *Preferential Amplification of AURKA 91A (Ile31) in Familial Colorectal Cancers.* Int. J. Cancer 2006; 118:505-8; and Ewart-Toland A., Briassouli P., de Koning J.P., et al., *Identification of Stk6/STK15 as a Candidate Low-Penetrance Tumor-Susceptibility Gene in Mouse and Human.* Nat. Genet. 2003; 34:403-12.

10 La participación de aurora quinasas en cancer se describe en Lin, Y.S., et al., *Gene Expression Profiles of the Aurora Family Kinases.* Gene Expr., 2006. 13(1): págs. 15-26; y Ewart-Toland A., Dai Q., Gao Y.T., et al., *Aurora-A/STK15 T+91A is a General Low Penetrance Cancer Susceptibility Gene: A Meta-Analysis of Multiple Cancer Types.* Carcinogenesis 2005; 26:1368-73.

15 La participación de KDR (VEGFR2) en el cáncer y en estudios que emplean una terapia dirigida a VEGF se describe en Ellis, Lee M., Hicklin, Daniel J. *VEGF-Targeted Therapy: Mechanisms Of Anti-Tumor Activity.* Nature Reviews Cancer 2008; 8:579-591.

La participación de aurora-quirasas en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, 20 cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago y cáncer de tiro. des se describe en *Nature Reviews/Cancer*, Vol. 4 December, 2004.

Los compuestos de esta invención se pueden obtener mediante procesos de síntesis química, de los cuales se ofrecen ejemplos en la presente. Se comprenderá que es 25 posible variar el orden de los pasos en los procesos, que los reactivos, solventes y condiciones de reacción se pueden sustituir por los que se mencionan específicamente y que los grupos vulnerables se pueden proteger y desproteger, según necesidad. Por ejemplo, la reacción de acoplamiento entre 3-bromotieno[3,2-c]piridin-4-amina y el

4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborclano sustituido se puede efectuar antes o después de la formación de la conexión con urea.

Los grupos protectores para los grupos C(O)OH incluyen, pero en un sentido no limitativo, acetoximetilo, alilo, benzoilmetilo, bencilo, benciloximetilo, tert-butilo, tert-butildifenilsililo, difenilmetilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, difenilmetilsililo, etilo, para-metoxibencilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, metilo, metiltiometilo, naftilo, para-nitrobencilo, fenilo, n-propilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, trifenilmetilo y semejantes.

Los grupos protectores para los grupos C(O) y C(O)H incluyen, pero en un sentido no limitativo, 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-dithianilcetal, O-metiloxima, O-feniloxima y semejantes.

Los grupos protectores para los grupos NH incluyen, pero en un sentido no limitativo, acetilo, alanilo, benzoilo, bencil(fenilmetilo), benzilideno, benciloxicarbonilo (Cbz), tert-butoxicarbonilo (Boc), 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, difenilmetilo, difenilfosforilo, formilo, metansulfonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, fenilacetilo, ftaloilo, succinilo, tricloroetoxicarbonilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, trifenilmetilo, trifenilsililo, para-toluensulfonilo y semejantes.

Los grupos protectores para grupos OH y SH incluyen, pero en un sentido no limitativo, acetilo, alilo, aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (Cbz), benzoilo, bencilo, tert-butilo, tert-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, difenilmetilo, formilo, metansulfonilo, metoxiacetilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, para-metoxibencilo, metoxicarbonilo, metilo, para-toluensulfonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-trimetilsililetilo, trifenilmetilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo y semejantes.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados.

ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; AD-mezcla- β significa una mezcla

- de (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ y K₂SO₄; AIBN significa 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo); 9-BBN significa 9-borabicyclo(3.3.1)nonano; Cp significa ciclopentadieno; (DHQD)₂PHAL significa hidroquinidina 1,4-ftalazindiil dietil éter; DBU significa 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio;
- 5 DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DME significa 1,2-dimetoxietano; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa dimetilsulfóxido; dppa significa difenilfosforilazida; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano;
- 10 EDAC significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxycarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N',N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; HOAT significa 1-hidroxí-7-azabenzotriazol; IPA significa alcohol isopropílico; LDA significa diisopropilamida de litio; LHMDs significa bis(hexametildisililamida) de litio; MP-BH₃ significa cianoborohidruro de
- 15 trietilamonio metilpoliestireno *Macroporus*; LAH significa hidruro de litio y aluminio; NCS significa N-clorosuccinimida; PyBOP significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio; TBTU significa tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N'-tetrametiluronio; TDA-1 significa tris(2-(2-metoxietoxi)etil)amina; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh₃ significa trifenilfosfina.
- 20

EJEMPLO 1

***N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(3-fluorofenil)urea**

25 EJEMPLO 1A

3-(4-aminofenil)-7-iodotieno[3,2-*c*]piridin-4-amina

Se desgaseó una suspensión de 3-bromotieno[3,2-*c*]piridin-4-amina (13,7 g, 59,7

mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de tert-butilo (20 g, 62,7 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)palaadio(0) (2,5 g, 2,1 mmol) y Na_2CO_3 (13,3 g, 125 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml), metanol (40 ml) y agua (80 ml), luego se agita a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional y las capas orgánicas combinadas se secaron (usando MgSO_4), se filtraron y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 50 a 70% de acetato de etilo-hexanos para dar 4-(4-aminotieno[3,2-c]piridin-3-il)fenilcarbamato de tert-butilo crudo. Se trató una solución del producto crudo (59,7 mmol basado en un 100% de rendimiento) en N,N-dimetilformamida (80 ml) con N-iodosuccinimida (13,5 g, 59,7 mol, agregada por porciones) y la solución oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se particionó entre agua (500 ml) y acetato de etilo (100 ml) con adición de NaCl para facilitar la separación de capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 75 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con tiosulfato de sodio (3 x 20 ml) y salina (50 ml), y luego se secó (usando MgSO_4), se filtró y se concentró. El material crudo se trató con TFA (20 ml) y CH_2Cl_2 (5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró bajo un flujo de nitrógeno, luego se concentró bajo vacío. El sólido se disolvió en agua (100 ml), se trató cuidadosamente con Na_2CO_3 sólido hasta que cesó la evolución de gases y se filtró, se lavó con agua adicional. El sólido recolectado se secó para proveer el compuesto del título como un sólido (contaminado con PPh_3 10% molar aproximadamente).

EJEMPLO 1B

2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol

Se combinó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (9,66 g, 49,8 mmol), 1,3-dioxolan-2-ona (21 g, 238 mmol) y carbonato de cesio (16 g, 49,1 mmol) en un balón de 100 ml. La reacción se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C en un

baño de aceite, en cuyo momento el carbonato se había fundido y servía como solvente para la reacción, que permaneció como una lechada. Después de calentar por 3,5 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, luego se filtró a través de Celite lavando repetidamente con acetato de etilo. El filtrado se concentró, luego se purificó por cromatografía con un sistema de purificación Analogix(R) Intelliflash(TM) usando una columna SF60-200g a una velocidad de flujo de 80 ml/min, eluyendo de la siguiente manera: 5 minutos a 20% de acetato de etilo/hexanos, luego se usa una rampa de 40% a 90% de acetato de etilo/hexanos sobre un período de 35 minutos, luego 100% de acetato de etilo por otros 20 minutos, para proveer el compuesto del título.

EJEMPLO 1C

2-(4-(4-amino-3-(4-aminofenil)tieno[3,2-c]piridin-7-il)-1H-pirazol-1-il)etanol

Se combinaron el EJEMPLO 1A (6 g, 16,34 mmol), EJEMPLO 1B (4,8 g, 20,16 mmol), PdCl₂(dppf) (1,2 g, 1,640 mmol) y carbonato de sodio (4,6 g, 43,4 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml), metanol (80 ml) y agua (80 ml), y la reacción se desgaseó por burbujeo de N₂ a través de la mezcla por 1 hora. La reacción se calentó luego a 80 °C por 2 horas, luego se dejó enfriar y se diluyó con 300 ml de acetato de etilo. La mezcla se particionó con H₂O (500 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salina, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron a través de un lecho de Celite, se concentraron hasta un volumen total de 200 ml aproximadamente, luego se dejaron asentar durante la noche. El sólido que se formó se recolectó por filtración, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 1D

N-(4-(4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

Se disolvió el EJEMPLO 1C (2 g, 5,69 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 ml) y el recipiente se enfrió en un baño a -20°C. Se agregó 1-fluoro-3-isocianatobenceno (0,715

ml, 6,26 mmol) por gotas y se dejó que la reacción se calentara lentamente hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua (500 ml) y acetato de etilo (75 ml) y se agitó por la digestión por 1 hora. La mezcla se introdujo luego en un embudo separador. Después se dejó que se separen las capas, dejando drenar la capa acuosa inferior. Cerca de la interfase de las dos capas había una cantidad significativa de precipitado. Dicho material y la capa orgánica se filtraron, obteniéndose un sólido. El sólido se lavó con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,80 (q, J=5,65 Hz, 2 H) 4,23 (t, J=5,59 Hz, 2 H) 4,96 (t, J=5,09 Hz, 1 H) 5,42 (s, 2 H) 6,80 (td, J=8,31, 2,37 Hz, 1 H) 7,15 (dd, J=8,14, 1,02 Hz, 1 H) 7,32 (td, J=8,22, 6,95 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,81 Hz, 2 H) 7,51 (ddd, J=11,70, 2,37, 2,20 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,61 (d, J=8,81 Hz, 2 H) 7,91 (d, J=1,02 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,15 (d, J=0,68 Hz, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 8,99 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/z 489,1 (M+H)+.

EJEMPLO 2

***N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(4-(difluorometoxi)fenil)urea**

El compuesto del título se preparó sustituyendo el 1-(difluorometoxi)-4-isocianatobenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno del EJEMPLO 1D. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,80 (q, J=5,4 Hz, 2 H) 4,23 (t, J=5,6 Hz, 2 H) 4,95 (t, J=5,4 Hz, 1 H) 5,41 (br s, 2 H) 7,13 (t, J=74,4 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,39 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,48 - 7,55 (m, 3 H) 7,61 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 537 (M+H)+.

EJEMPLO 3

***N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(3-metilfenil)urea**

El compuesto del título se preparó según los procedimientos de los EJEMPLOS 1B-1D excepto que se sustituye (S)-4-metil-1,3-dioxolan-2-ona por 1,3-dioxolan-2-ona y 1-

isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en los EJEMPLOS 1B y 1D, respectivamente. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 (d, $J=6,10$ Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 4,01 - 4,12 (m, 3 H) 4,96 (d, $J=4,75$ Hz, 1 H) 5,43 (s, 2 H) 6,81 (d, $J=7,46$ Hz, 1 H) 7,17 (t, $J=7,80$ Hz, 1 H) 7,26 (app d, $J=9,15$ Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,39 (d, $J=8,48$ Hz, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,61 (d, $J=8,81$ Hz, 2 H) 7,90 (d, $J=0,68$ Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,13 (d, $J=1,02$ Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/z 499,2 (M+H)+.

EJEMPLO 4

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(4-metoxifenil)urea

10

EJEMPLO 4A

2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol

15

Se calentó una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500 mg, 2,57 mmol), Cs_2CO_3 (840 mg, 2,57 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (2 ml) en un vial sellado a 120 °C durante 3 minutos con agitación en un horno de microondas Smith Synthesizer (a 300 W), luego se dejó enfriar y se diluyó con CH_2Cl_2 . La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 4B

20

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(4-metoxifenil)urea

25

El compuesto del título se preparó según los procedimientos de los EJEMPLOS 1C-1D excepto que se sustituye el EJEMPLO 4A por el ejemplo 1B y 1-isocianato-4-metoxibenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en los EJEMPLOS 1C y EJEMPLO 1D, respectivamente. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,12 (s, 6 H) 3,72 (s, 3 H) 4,11 (s, 2 H) 4,76 (s, 1 H) 5,43 (s, 2 H) 6,88 (d, $J=9,15$ Hz, 2 H) 7,38 (d, $J=8,81$ Hz, 4 H) 7,49 (s, 1 H) 7,60 (d, $J=8,81$ Hz, 2 H) 7,89 (d, $J=0,68$ Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,11 (d, $J=0,68$ Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/z 529,3 (M+H)+.

EJEMPLO 5

***N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihidroxiopropil]-1*H*-pirazol-4-il}tieno[3,2-*c*]piridin-3-il)fenil]-*N'*-(4-metoxifenil)urea**

EJEMPLO 5A

5 **(*S*)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol**

Se calentó una mezcla de metansulfonato de (*R*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (1,08, 5,15 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1 g, 5,15 mmol) y NaH (262 mg, 10,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) a 90 °C durante 10 3 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salina, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía con un sistema de purificación Analogix(R) Intelliflash(TM) usando una columna SF25-25g a una velocidad de flujo de 80 ml/minuto, eluyendo con 0% a 30% de acetato de etilo:hexanos sobre un período de 30 15 minutos para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 5B

(*S*)-1-(4-(4-amino-7-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)tieno[3,2-*c*]piridin-3-il)fenil)-3-(4-metoxifenil)urea

El compuesto del título se preparó según los procedimientos de los EJEMPLOS 20 1C-1D excepto que se sustituye el EJEMPLO 5A por 1B y 1-isocianato-4-metoxibenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en los EJEMPLOS 1B y 1D, respectivamente.

EJEMPLO 5C

***N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihidroxiopropil]-1*H*-pirazol-4-il}tieno[3,2-*c*]piridin-3-il)fenil]-*N'*-(4-metoxifenil)urea**

25 Se trató una solución del EJEMPLO 5B (44 mg, 0,077 ml) en tetrahidrofurano (2 ml) con HCl 2N (1 ml), luego se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La suspensión resultante se filtró y el sólido se recolectó y secó para dar el compuesto del

título. ^1H NMR (300 MHz; DMSO- d_6) δ ppm 3,72 (s, 3 H) 3,32-3,45 (m, 4 H) 3,84 - 3,91 (m, 1 H) 4,12 (dd, $J=13,90$, 7,80 Hz, 1 H) 4,34 (dd, $J=13,90$, 3,73 Hz, 1 H) 6,89 (d, $J=9,15$ Hz, 2 H) 6,89 - 6,93 (m, 2 H) 7,38 (d, $J=9,15$ Hz, 2 H) 7,45 (d, $J=8,81$ Hz, 2 H) 7,65 (d, $J=8,81$ Hz, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 7,99 (d, $J=0,68$ Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,28 (d, $J=0,68$ Hz, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/z 531,2 (M+H)+.

EJEMPLO 6

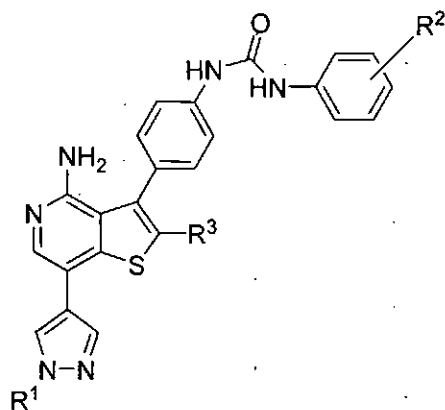
***N*-{4-[4-amino-7-(1*H*-pirazol-4-il)tieno[3,2-*c*]piridin-3-il]fenil}-*N'*-(3-metilfenil)urea**

El Ejemplo 6 se describe como el EJEMPLO 703 en WO 2005/10009.

10 La descripción precedente se ofrece a efectos de ilustrar la invención pero no para limitarlo. Se pretende incluir las variaciones y los cambios evidentes para una persona con experiencia en el arte dentro del alcance y la naturaleza de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto, CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula I



o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

5 en donde

R¹ es hidroxialquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste de alcoxi, alquilo, halo y haloalcoxi; y

R³ es hidrógeno o alquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE es:

10 *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(3-fluorofenil)urea;

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(4-(difluorometoxi)fenil)urea;

15 *N*-(4-{4-amino-7-[1-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(3-metilfenil)urea;

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxil-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(4-metoxifenil)urea; o

N-(4-{4-amino-7-[1-[(2*S*)-2,3-dihidroxiopropil]-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(4-metoxifenil)urea.

- 20 3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto no inhibe CYP3A4.

4. Una composición, CARACTERIZADA PORQUE comprende un excipiente y

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

5. Un método de tratamiento del cáncer en un mamífero, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la reivindicación 1.

INHIBIDORES DE QUINASA CON PERFILES DE SEGURIDAD CYP MEJORADOS**RESUMEN**

Compuestos que inhiben proteína quinasas, tales como aurora-quinasas y las familias de quinasas VEGFR y PDGFR, con un perfil de seguridad mejorado debido a una

5 baja inhibición de CYP3A4, composiciones que contienen los compuestos y métodos de tratamiento de enfermedades usando los compuestos.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> ABBOTT LABORATORIES

5 <120> INHIBIDORES DE QUINASA CON PERFILES DE SEGURIDAD CYP MEJORADOS
 <130> 9714WO01

 <140> PCT/US2009/066725
 <141> 2009-12-04

10 <150> 61/223,760
 <151> 2009-07-08

 <150> 61/120,281
15 <151> 2008-12-05

 <160> 2

 <170> PatentIn versión 3.5

20 <210> 1
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <221> source
 <223> /note="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético
 péptido"

30 <220>
 <223> /nota="biotinilación en el extremo N-terminal"

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Ahx

40 <220>
 <223> /nota="amidación en el extremo C-terminal"

 <400> 1
 Xaa Ala Glu Glu Glu Tyr Phe Phe Leu Ala

45 1 5 10

 <210> 2
 <211> 6
50 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <221> source

55 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Marca 6xHis Sintética
 6xHis tag"

 <400> 2
 His His His His His His

60 1 5

000121

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2009/066725

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MUELLER, Lisa
Polsinelli Shughart PC
700 W. 47th Street, Suite 1000
Kansas City, MO 64112
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

03 March 2010 (03.03.2010)

Applicant's or agent's file reference

9714WO01

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2009/066725

International filing date (day/month/year)

04 December 2009 (04.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

ABBOTT LABORATORIES
100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064-6008
United States of America

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☒ the nationality ☐ the residence

Name and Address

ABBOTT LABORATORIES
100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064-6008
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Mazoillier Auguste

e-mail pt03.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 03

Facsimile No. +41 22 338 87 20

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2009/066725

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MUELLER, Lisa
 Polsinelli Shughart PC
 700 W. 47th Street, Suite 1000
 Kansas City, MO 64112
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 07 October 2010 (07.10.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 9714WO01	
International application No. PCT/US2009/066725	International filing date (day/month/year) 04 December 2009 (04.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address FREY, Robin, R.; CURTIN, Michael, L.	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

The persons indicated in box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all Designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 20	Authorized officer Thorax Bernard e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03
---	---

C00123

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES****TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **ABBOTT LABORATORIES**(72) Inventor(es) **MICHAEL R. MICHAELIDES, MICHAEL L. CURTIN, ROBIN R. FREY**(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		61/120.281		05/12/2008		US
		61/223.760		08/07/2009		US

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **04/12/2009**No. de solicitud **PCT/US2009/066725**

(87)

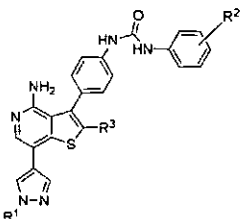
Publicación internacional

Fecha: **10/06/2010**N° publicación: **WO 2010/065825 A3**(54) Título: **DERIVADOS DE TIENO [3,2-C]PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE QUINASAS PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER**

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT													
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%;">(30) Prioridad</td> <td style="width: 15%;">(31) N° Prioridad</td> <td style="width: 15%;">32) Fecha</td> <td style="width: 15%;">(33) Pais</td> </tr> <tr> <td></td> <td>61/120.281</td> <td>05/12/2008</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td></td> <td>61/223.760</td> <td>08/07/2009</td> <td>US</td> </tr> </table>	(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	32) Fecha	(33) Pais		61/120.281	05/12/2008	US		61/223.760	08/07/2009	US	(51) Int. Cl.: (71) Solicitante(s) ABBOTT LABORATORIES (72) Inventor(es) MICHAEL R. MICHAELIDES MICHAEL L. CURTIN ROBIN R. FREY (74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	32) Fecha	(33) Pais										
	61/120.281	05/12/2008	US										
	61/223.760	08/07/2009	US										
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 04/12/2009 N° de solicitud PCT/US2009/066725	(87) Publicación internacional Fecha: 10/06/2010 N° publicación: WO 2010/065825 A3												
(54) Título: DERIVADOS DE TIENO [3,2-C]PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE QUINASAS PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER													

Reivindicación(es):

1. Un compuesto, CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula]



o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.
en donde

R¹ es hidroxialquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste de alcoxi, alquilo, halo y haloalcoxi; y

R³ es hidrógeno o alquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE es:

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]píridin-3-il}fenil)-*N'*-(3-fluorofenil)urea;

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-[4-(difluorometoxi)fenil]urea:

N-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-idroksipropil]-1*H*-pirazol-4-il}tieno[3,2-*c*]piridin-3-il)fenil]-*N'*-(3-metilfenil)urea;

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]tienof[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N'*-(4-metoxifenil)urea; o

N-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihidroxiopropil]-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il)fenil]-*N'*-(4-metoxifenil)urea.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto no inhibe CYP3A4.

4. Una composición, CARACTERIZADA PORQUE comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

5. Un método de tratamiento del cáncer en un mamífero, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la reivindicación 1.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-075260- -00000-0000

Fecha: 2011-06-16 14:14:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

ES

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

☒

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☒

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)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a) y/o Representante de
Abbott Laboratories

REFERENCIA	Radicación No.	11 075260
	Solicitud internacional	PCT/US2009/066725
	Fecha inicio fase nacional	05/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

212053

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 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.

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


JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones

05 AGO. 2011

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