



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-744

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907

E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 06 Enero de 2009



No. 09-000744-00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:03:37 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 226

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000245

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: MERCK & CO., INC.Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOS UNIDOSLugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/015675

Fecha

Julio 6, 2007Publicación Internacional No. WO 2008/008310

Fecha

Enero 17, 2008

6

Título (54) INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 221/16, C07D 401/04, C07D 401/14, C07D 409/14, C07D 413/14, C07D 417/14, C07D 471/04, C07D 487/04, C07D 513/04, A61K 31/435, A61P 35/00

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 10, 2006

(31) Número de Solicitud

60/819.764

9

Comprobante de pago No. 09- 150Fecha Enero 5 de 2009

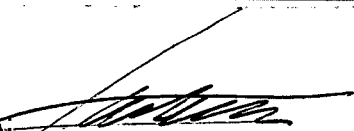
ANEXOS

- ☒ 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. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-053.540
- ☐ 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 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT7US2007/015675

3

1. **Christopher J. DINSMORE,**
126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
2. **Matthew H. KATCHER,**
126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
3. **Alan B. NORTHRUP,**
126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 150
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000744- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:03:37
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI
Eve. 378 FASENACIONALI
Folios 226

***** CONSIG

DEPOSITA	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

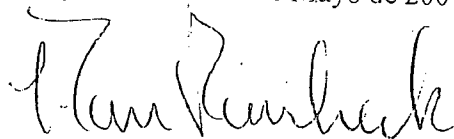
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO. _____

9

PODER ESPECIAL

Yo el abajo firmante, J. Ian Raisbeck, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá, representante legal de OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA., sociedad limitada constituida en la República de Colombia, y obrando bajo las facultades otorgadas por el Poder General adjunto por la sociedad MERCK & Co. Inc., constituida de acuerdo a las leyes de New Jersey, Estados Unidos de América domiciliada en 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, Estados Unidos de América, nombro por el presente a los Doctores CARLOS R. OLARTE y/o ANA MARIA FRIERI DEL CASTILLO y/o JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ y/o NATALIA CASTRO VELEZ, para que representen a la sociedad MERCK & Co. Inc., en la Republica de Colombia, en materia de patentes, y ante las autoridades ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses. Por el presente instrumento se revoca todo poder anteriormente otorgado por mi representada para realizar las gestiones antes mencionadas.

Dado y firmado el 28 de Mayo de 2007



J. IAN RAISBECK

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE LOS TEXTOS Y FIRMA.

NOTARIA EL ANTERIOR ESCRITO OTORGADO A:

27

FUE PRESENTADO PERSONALMENTE
ANTE EL FRENTE NOTARIAL DEL
DE BOGOTÁ DE

Don Gaspar

Con C.C.

79376996

DOCUMENTO DE IDENTIFICACION DE LA OFICINA DE

NOTARIA FUE VERIFICADA POR EL

EL NOTARIO:

Man. Barba

Hoy

21 MAY 2001

HUELLA

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA VEINTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA



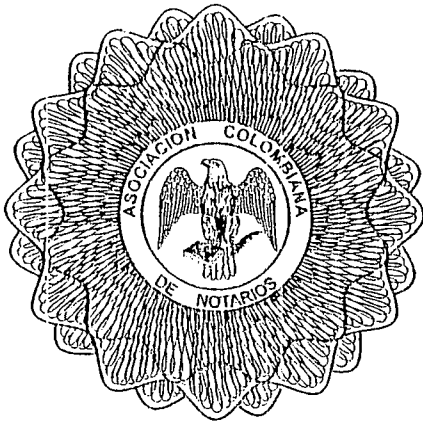
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA

PUERTO 27 Bogotá D.C.

36 4613879905

WK

4682369



ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - - - -
TRESIENTOS DOCE (312).- - - - -

En la ciudad de Bogotá, Distrito
Capital, República de Colombia, a los
Veintidos - - - (22) días del mes de
Marzo - - - - - de dos mil siete (2007),
ante mi, MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA -

- - - - - NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL
CIRCULO DE BOGOTA, - - - se otorgó la escritura pública que se
consigna en los siguientes términos: - - - - -

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION: - - - - -

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.- - - - -

NIT: 830122870-6.- - - - -

Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA mayor de
edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, obrando en nombre y
representación OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA, con
número de identificación tributaria (NIT) 830122870-6 entidad
legalmente constituida mediante escritura pública número mil
ciento diecinueve (1119) de la notaría treinta y nueve (39) de
Bogotá del diez (10) de junio de dos mil tres (2003), como lo
acredita con el certificado de constitución y gerencia expedido por
la Cámara de Comercio de Bogotá que presenta para su
protocolización y declaró - - - - -

PRIMERO.- Que presenta para su protocolización y custodia en
los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta
escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder
con su traducción la cual es del siguiente tenor: - - - - -

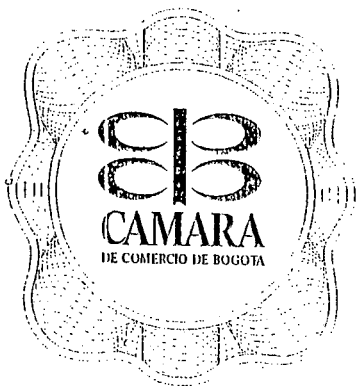
PODER GENERAL - - - - -

Notaria Eugenia Rojas de Urueta

El suscrito, MERCK & CO., INC, domiciliado en 126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA. -----

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con Oficinas en el World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37, piso 10, Bogotá D.C. nuestro representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia y la República del Ecuador, la Republica del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de Policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales, elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento allanarse a la pretensión, recibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses.-----

Firma: Donna L. Margiotto, Senior Manager, "Patent-----



01



* 5 6 4 7 1 8 1 1 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:34

02C25020105804PCT0708

HOJA : 001

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL,

CERTIFICA :

NOMBRE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

N.I.T. : 830122870-6 ADMINISTRACION: BOGOTA PERSONAS JURIDICAS, REGIMEN COMUN.

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA :

MATRICULA NO. 01284164

CERTIFICA :

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD COMERCIAL DENOMINADA: OR LEGAL LTDA

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001328 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 4 DE JULIO DE 2003 , INSCRITA EL 9 DE JULIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00887749 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : OR LEGAL LTDA POR EL DE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

CERTIFICA :

REFORMAS:

ESCRITURA FECHA NOTARIA CIUDAD
0001328 2003/07/04 00039 BOGOTA D.C.

INSCRIPCION FECHA
00887749 2003/07/09

CERTIFICA :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE JUNIO DE 2103 .

CERTIFICA :

OBJETO SOCIAL : LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO PRINCIPAL LA PRESTACION DE SERVICIOS DE ASESORIA EN EL AREA SOCIAL, TECNICA, COMERCIAL Y JURIDICA, DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, NACIONALES O EXTRANJERAS, PUBLICAS O PRIVADAS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA : A. PRESTAR ASESORIA Y EJERCER LA REPRESENTACION JUDICIAL DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS ANTE LAS DIFERENTES JURISDICCIONES Y PARTICIPAR EN SU NOMBRE Y REPRESENTACION EN TRIBUNALES DE ARBITRAMENTO, AMIGABLE COMPOSICION, CONCILIACION Y MEDIACION. B. CONFORMAR Y PARTICIPAR EN CENTROS DE ARBITRAJE Y CONCILIACION. C. CELEBRAR Y EJECUTAR TODAS LAS OPERACIONES DE CAMBIO Y COMERCIO EXTERIOR QUE REQUIERA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA COMPAÑIA ; D. ADQUIRIR, ENAJENAR, GRAVAR, DAR O TOMAR EN ARRENDAMIENTO TODA CLASE DE BIENES, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ;

NOTARIA VELTISETE
Maria Eugenia 19 33 66 7194

E. INTERVENIR COMO DEUDORA O ACREEDORA EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CREDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ; F. CELEBRAR CON ESTABLECIMIENTOS DE CREDITO NACIONALES O EXTRANJEROS Y CON COMPAÑIAS ASEGURADORAS TODAS LAS OPERACIONES QUE SE RELACIONEN CON LOS NEGOCIOS Y BIENES SOCIALES. G. ABRIR, OPERAR Y CERRAR CUALQUIER TIPO DE CUENTAS BANCARIAS ; H. GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR, COBRAR, RECHAZAR, PROTESTAR, AVALAR GARANTIZAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TODA CLASE DE INSTRUMENTOS NEGOCIABLES Y CUALQUIER OTRA CLASE DE TITULOS DE CREDITO ; I. ORGANIZAR, PROMOVER, FORMAR Y FINANCIAR SOCIEDADES O EMPRESAS NACIONALES O EXTRANJERAS QUE TIENDAN A FACILITAR, ENSANCHAR, O COMPLEMENTAR LOS NEGOCIOS SOCIALES DENTRO Y FUERA DEL PAIS Y SUSCRIBIR ACCIONES O CUOTAS EN ELLAS, Y EJERCER TODOS LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES ECONOMICOS Y CORPORATIVOS QUE SURJAN DE DICHA PARTICIPACION. J. CREAR CONSORCIOS Y UNIONES TEMPORALES. K. SERVIR DE COMISIONISTA O INTERMEDIARIO COMERCIAL A TITULO DE CORRETAJE O A CUALQUIER OTRO TITULO ; L. SER CORRESPONSAL Y TENER CORRESPONSALES INTERNACIONALES ; M. EFECTUAR AVALUOS COMERCIALES DE TODA CLASE DE BIENES. N. ADQUIRIR Y CONSTRUIR TODA CLASE DE INSTALACIONES INDUSTRIALES O COMERCIALES COMO FABRICAS, TALLERES, ALMACENES DE DISTRIBUCION O VENTA ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO, ETC. O. DISTRIBUIR O VENDER TODO TIPO DE PRODUCTOS Y ABRIR Y ADMINISTRAR, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, LOS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO QUE SEAN NECESARIOS PARA ELLO. P. ENAJENAR, ARRENDAR, GRAVAR Y ADMINISTRAR EN GENERAL LOS BIENES QUE COMPONEN EL PATRIMONIO SOCIAL. Q. APORTAR SUS BIENES, EN TODO O EN PARTE, A OTRA U OTRAS SOCIEDADES A QUE LE CONVENGA VINCULARSE PARA UN MEJOR DESARROLLO DE SUS NEGOCIOS. R. TRANSIGIR, DESISTIR O SOMETER A DECISIONES ARBITRALES LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERES FRENTE A TERCEROS. ; S. SOLICITAR, CONSEGUIR LOS REGISTROS RESPECTIVOS ANTE LA AUTORIDAD COMPETENTE Y EXPLOTAR EL DERECHO SOBRE MARCAS, NOMBRES COMERCIALES O CUALQUIER SIGNO DISTINTIVO, DIBUJOS, INSIGNIAS, PATENTES Y CUALQUIER OTRO DERECHO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL O INTELECTUAL YA SEA A NOMBRE DE LA SOCIEDAD O DE UN TERCERO. T. HACER PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES RELACIONADAS CON EL OBJETO SOCIAL. U. CELEBRAR Y EJECUTAR CON SU PROPIO NOMBRE Y POR CUENTA DE TERCEROS O EN PARTICIPACION CON ELLOS, ACTOS O CONTRATOS Y OPERACIONES EN GENERAL, TODO ACTO O CONTRATO QUE SEA NECESARIO O CONVENIENTE PARA CUMPLIR O FACILITAR LOS ACTOS Y OPERACIONES PREVISTAS EN LOS ESTATUTOS Y QUE DE MANERA DIRECTA SE RELACIONEN CON EL OBJETO SOCIAL, TAL COMO QUEDA DETERMINADO.

CERTIFICA :

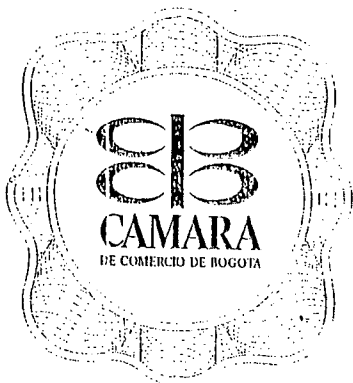
CAPITAL Y SOCIOS : \$ 120,000,000.00 DIVIDIDO EN 12,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$ 10,000.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIOS CAPITALISTA(S)

FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA	C.C. 00045483209
NO. CUOTAS: 4,000.00	VALOR:\$40,000,000.00
RAISBECK LLINAS JAMES IAN	C.C. 00079376996
NO. CUOTAS: 4,000.00	VALOR:\$40,000,000.00
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO	C.C. 00079782747
NO. CUOTAS: 4,000.00	VALOR:\$40,000,000.00
TOTALES	
NO. CUOTAS: 12,000.00	VALOR :\$120,000,000.00

CERTIFICA :

REPRESENTACION LEGAL : LA SOCIEDAD TENDRA UN GERENTE GENERAL, EL CUAL TENDRA UN PRIMER SUPLENTE Y UN SEGUNDO SUPLENTE QUE LO



01



* 5 6 4 7 1 8 1 2 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:35

02C25020105804PCT0708

HOJA : 002

* * * * *

REEMPLAZARA EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, TEMPORALES O ACCIDENTALES, Y CUYA DESIGNACION Y REMOCION CORRESPONDERA TAMBIEN A LA JUNTA DE SOCIOS.

CERTIFICA :

** NOMBRAMIENTOS : **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX , FUE(RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

GERENTE

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

C.C.00079782747

PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE

RAISBECK LLINAS JAMES IAN

C.C.00079376996

SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE

FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA

C.C.00045483209

CERTIFICA :

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL : EL GERENTE GENERAL ES EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD, Y EN CASO DE FALTA TEMPORAL O ABSOLUTA HARA SUS VECES EL PRIMER SUPLENTE O EN SU DEFECTO EL SEGUNDO SUPLENTE, TAMBIEN ELEGIDOS POR LA JUNTA DE SOCIOS. EL GERENTE REPRESENTARA Y COMPROMETERA A LA SOCIEDAD FRENTE A TERCEROS, SEAN PERSONAS O ENTIDADES PARTICULARES, OFICIALES O JUDICIALES. ASI MISMO, PODRA CELEBRAR EN SU NOMBRE CONTRATO DE ARRENDAMIENTO COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO. CONSTITUIR APODERADOS DE LA SOCIEDAD, DESISTIR, INTERPONER TODA CLASE DE RECURSOS RECIBIR DINERO EN MUTUO, HACER DEPOSITOS BANCARIOS O DE CUALQUIER OTRA INDOLE, FIRMAR TITULOS VALORES Y NEGOCIARLOS, TENERLOS, CONTRATARLOS, PAGARLOS, ENDOSARLOS, DESCARGARLOS, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES, EJECUTAR LOS ACUERDOS DE LA JUNTA DE SOCIOS Y CONVOCARLA A REUNIONES ORDINARIAS O EXTRAORDINARIAS, SUSCRIBIR CONTRATOS LABORALES A NOMBRE DE LA SOCIEDAD, Y EN GENERAL TODAS LAS GESTIONES QUE OBEDEZCAN A LA NATURALEZA DE SU ENCARGO Y QUE SE RELACIONEN DIRECTAMENTE CON EL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS SOCIALES. EL GERENTE REQUERIRA APROBACION DE LA JUNTA DE SOCIOS PARA CELEBRAR ACTOS CUYA CUANTIA SEA O EXCEDA LA SUMA DE DIEZ MILLONES DE PESOS (\$10,000,000) MONEDA CORRIENTE.

CERTIFICA :

** REVISOR FISCAL: **

QUE POR ACTA NO. 0000006 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 5 DE MARZO DE 2004 , INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2004 BAJO EL NUMERO 00942232 DEL LIBRO IX , FUE(RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL

LACHE NUÑEZ JOSE LUCIO

C.C.00006763005

CERTIFICA :

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C.

T A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.
DIRECCION COMERCIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C. T A
MUNICIPIO : BOGOTA D.C.
E-MAIL : ELIZABETH.BARBOSA@OLARTERAISBECK.COM

CERTIFICA :

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS :

NOMBRE : OR LEGAL LIMITADA

MATRICULA NO. 01284255

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 27 DE MARZO DE 2006

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2006

CERTIFICA :

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

INFORMACION COMPLEMENTARIA

LOS SIGUIENTES DATOS SOBRE RIT Y PLANEACION DISTRITAL SON INFORMATIVOS

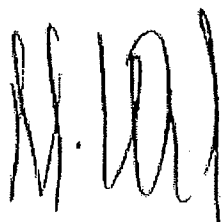
CONTRIBUYENTE INSCRITO EN EL REGISTRO RIT DE LA DIRECCION DISTRITAL DE IMPUESTOS, FECHA DE INSCRIPCION 2003/06/24

FECHA DE ENVIO DE INFORMACION A PLANEACION DISTRITAL: 10 DE JULIO DE 2004

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

VALOR : \$ 3,000.00

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.



TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés:

(Firmado)

Sello: "Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey - Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008".

Apostilla adjunta:

APOSTILLA:	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Estados Unidos de América
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Barbara Ann Cozzi
3. Actuando en calidad de:	Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de:	Barbara Ann Cozzi, Notario
<u>Certificado</u>	
5. En:	Trenton, New Jersey
6. El:	6 de February de 2007
7. Por:	Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.:	A282565
9. Sello / estampilla:	El Estado de New Jersey - Sello del Estado
10. Firma:	Bradley Abelow

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REY
Licencia 376 - 1993 Ministerio

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Merck & Co.Inc. - Apost."

Fecha: 15 de Febrero de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 9508



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

10

APOSTILLE

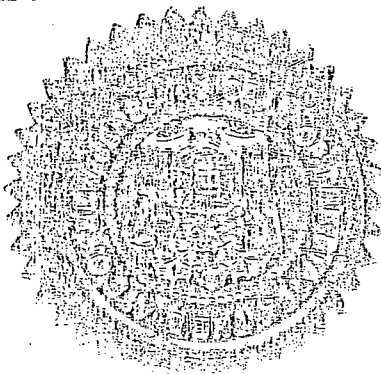
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 6TH DAY OF FEBRUARY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A282565
9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE



Bradley Abelow

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

General Power

The undersigned,

domiciled in

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.

hereby appoint Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. with offices in the World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., legal representatives with authority to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the authority to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

El suscrito,
MERCK & CO., INC.

domiciliado en

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con oficinas en el World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma: X

Donna L. Margiotto
Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent Administration

Date/Fecha:

February 1, 2007

City, Country/Ciudad, País: Rahway, NJ, USA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas
Alexander Agudelo
Camilo A. Rodríguez

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncalcano

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date, February 1, 2007
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Donna L. Margiotto
of legal age and domiciled in
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA.
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Senior Manager, Patent
Administration
of MERCK & CO., INC.

3. That MERCK & CO., INC.,
having its principal place of business located in
New Jersey, USA.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the General Power is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
General Power and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Corporate Resolution No. 5 – Patent
Matters, amended October 24, 2006 by the
Board of Directors of Merck & Co., Inc. at
a meeting held on October 24, 2006.

NOTARY PUBLIC (Signature):X

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

Certificación Notarial

En esta fecha,
el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Donna L. Margiotto
mayor de edad y domiciliado
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA.
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

4. Que

con sede principal ubicada en

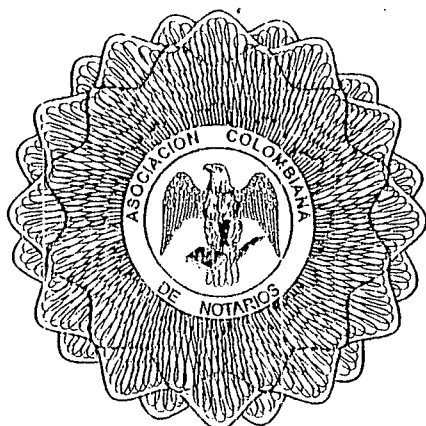
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARIA VERIFICADA
María Eugenia Rojas J. J. J. J. J.

WK 4682370



Aministration. -----

Fecha febrero 2007 -----

Ciudad País: Rahway, NJ, USA-----

CERTIFICACION NOTARIAL -----

En esta fecha, -----

El notario público suscrito certifica: -----

1. Que Donna L. Margiotto mayor de edad, y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA. Suscribió el documento que antecede. -----

2. Que el otorgamiento ha suscrito el referido documento en su carácter de ----- de -----

4. Que ----- con sede principal ubicada en -----

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.-----

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir poder, y que ésta es legítima. -----

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2,3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s): -----

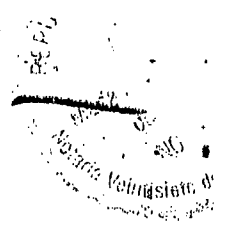
NOTARY PUBLIC (fdo. ilegible) BARBARA ANN COZZI Notary Public Of New Jersey My Comisión Expires Nov. 30, 2006 -----

TRADUCCION OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTA ORIGINALMENTE EN INGLES -----

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés:-----

(Firmado) -----

Sello: " Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey- Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008".-----



(Convention de La Haye Du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América -----

El presente documento público -----

2. Ha sido firmado por: Barbara Ann Cozzi-----

3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey.-----

4 Lleva el sello/ estampilla de: Barbara Ann Cozzi, notario -----

Certificado

5. En: Trenton, New Jersey} -----

6) El 6 de February de 2007 -----

7. Por: Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey. -----

8 Bajo el No. A282565 -----

9. Sello/ estampilla: El Estado de New Jersey- Sello del Estado--

10. Firma: Bradley Abelow -----

Certificación: -----

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa
del documento adjunto: "Merck & Co. Inc.- Apost"-----

Fecha: 15 de Febrero de 2007.-----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.- -----

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.- -----

Dirección Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia. ---

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.- -----

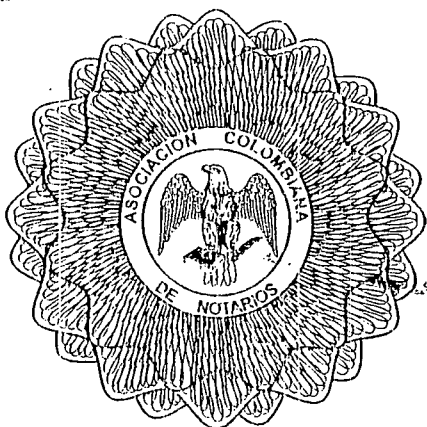
E-mail: treseser1@yahoo.com 9508- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de
dicho documentos al protocolo de ésta notaría para que de su
tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

El(los) compareciente(s) hace(n) constar que han verificado
cuidadosamente sus nombres completos, estado(s) civil(es), los
número(s) de sus documentos de identidad; Declara(n) que
todas las informaciones consignadas en el presente instrumento
son correctas y, en consecuencia, asumen la responsabilidad que

WK

4682371



se derive de cualquier inexactitud en los mismos. Conocen la ley y saben que el Notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados.

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos previstos por la Ley. ---Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos: WK 4682369, WK 4682370, WK 4682371.---

DERECHOS LEGALES: \$ 38.110.00 ✓

RESOLUCION 7880 DE 2006

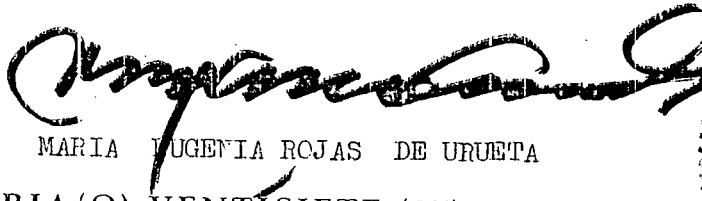
IVA \$ 14.642.00 ✓

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79'782.747 Bogotá

TEL: 601-7700





MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTA



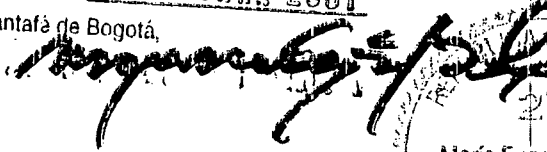
redb.

Es fiel y Segunda (2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 312
de fecha 22 de Marzo de 2007
tomada de su original que expido en
Ocho (8) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 29 MAR. 2007

El Notario Ventisiete de Santafé de Bogotá,





ESTIMADO EN BLANCO

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 January 2008 (17.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/008310 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 221/16 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/015675

(22) International Filing Date: 6 July 2007 (06.07.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/819,764 10 July 2006 (10.07.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK & CO., INC.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DINSMORE, Christopher, J.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **KATCHER, Matthew, H.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **NORTHROP, Alan, B.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: **MERCK & CO., INC.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

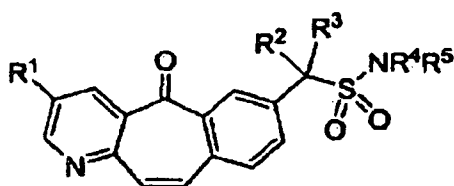
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau

(88) Date of publication of the international search report:

15 May 2008

(54) Title: TYROSINE KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to 5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridine derivatives of formula (I) that are useful for treating cellular proliferative diseases, for treating disorders associated with MET activity, and for inhibiting the receptor tyrosine kinase MET. The invention also related to compositions which

comprise these compounds, and methods of using them to treat cancer in mammals.



TITLE OF THE INVENTION
TYROSINE KINASE INHIBITORS

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 This invention relates to 5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridine compounds that are inhibitors of tyrosine kinases, in particular the receptor tyrosine kinase MET, and are useful in the treatment of cellular proliferative diseases, for example cancer, hyperplasias, restenosis, cardiac hypertrophy, immune disorders and inflammation.

10 Studies on signal transduction pathways have generated various promising molecular targets for therapeutic inhibition in cancer therapy. Receptor tyrosine kinases (RTK) represent an important class of such therapeutic targets. Recently, members of the MET proto-oncogene family, a subfamily of receptor tyrosine kinases, have drawn special attention to the association between invasion and metastasis. The MET family, including MET (also referred to as c-Met) and RON receptors, can function as oncogenes like most tyrosine kinases. MET has
15 been shown to be overexpressed and/or mutated in a variety of malignancies. A number of MET activating mutations, many of which are located in the tyrosine kinase domain, have been detected in various solid tumors and have been implicated in invasion and metastasis of tumor cells.

20 The c-Met proto-oncogene encodes the MET receptor tyrosine kinase. The MET receptor is an approximately 190kDa glycosylated dimeric complex composed of a 50kDa alpha chain disulfide-linked to a 145kDa beta chain. The alpha chain is found extracellularly while the beta chain contains extracellular, transmembrane and cytosolic domains. MET is synthesized as a precursor and is proteolytically cleaved to yield mature alpha and beta subunits. It displays structural similarities to semaphoring and plexins, a ligand-receptor family that is involved in
25 cell-cell interaction.

The natural ligand for MET is hepatocyte growth factor (HGF), a disulfide linked heterodimeric member of the scatter factor family that is produced predominantly by mesenchymal cells and acts primarily on MET-expressing epithelial and endothelial cells in an endocrine and/or paraendocrine fashion. HGF has some homology to plasminogen.

30 It is known that stimulation of MET via hepatocyte growth factor (also known as scatter factor, HGF/SF) results in a plethora of biological and biochemical effects in the cell. Activation of c-Met signaling can lead to a wide array of cellular responses including proliferation, survival, angiogenesis, wound healing, tissue regeneration, scattering, motility, invasion and branching morphogenesis. HGF/MET signaling also plays a major role in the
35 invasive growth that is found in most tissues, including cartilage, bone, blood vessels, and neurons.

Various c-Met mutations have been well described in multiple solid tumors and some hematologic malignancies. The prototypic c-Met mutation examples are seen in hereditary

16

and sporadic human papillary renal carcinoma (Schmidt, L. et al., *Nat. Tenet.* 1997, 16, 68-73; Jeffers, M. et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1997, 94, 11445-11500). Other reported examples of c-Met mutations include ovarian cancer, childhood hepatocellular carcinoma, metastatic head and neck squamous cell carcinomas and gastric cancers. HGF/MET has been shown to inhibit
5 anoikis, suspension- induced programmed cell death (apoptosis), in head and neck squamous cell carcinoma cells.

MET signaling is implicated in various cancers, especially renal. The nexus between MET and colorectal cancer has also been established. Analysis of c-Met expression during colorectal cancer progression showed that 50% of the carcinoma specimens analyzed
10 expressed 5-50-fold higher levels of MET mRNA transcripts and protein versus the adjacent normal colonic mucosa. In addition, when compared to the primary tumor, 70% of colorectal cancer liver metastasis showed MET overexpression.

MET is also implicated in glioblastoma. High-grade malignant gliomas are the most common cancers of the central nervous system. Despite treatment with surgical resection,
15 radiation therapy, and chemotherapy, the mean overall survival is < 1.5 years, and few patients survive for > 3 years. Human malignant gliomas frequently express both HGF and MET, which can establish an autocrine loop of biological significance. Glioma MET expression correlates with glioma grade, and an analysis of human tumor specimens showed that malignant gliomas have a 7-fold higher HGF content than low-grade gliomas. Multiple studies have demonstrated
20 that human gliomas frequently co-express HGF and MET and that high levels of expression are associated with malignant progression. It was further shown that HGF-MET is able to activate Akt and protect glioma cell lines from apoptotic death, both in vitro and in vivo.

RON shares a similar structure, biochemical features, and biological properties with MET. Studies have shown RON overexpression in a significant fraction of breast
25 carcinomas and colorectal adenocarcinomas, but not in normal breast epithelia or benign lesions. Cross-linking experiments have shown that RON and MET form a non-covalent complex on the cell surface and cooperate in intracellular signaling. RON and MET genes are significantly co-expressed in ovarian cancer cell motility and invasiveness. This suggests that co-expression of these two related receptors might confer a selective advantage to ovarian carcinoma cells during
30 either tumor onset or progression.

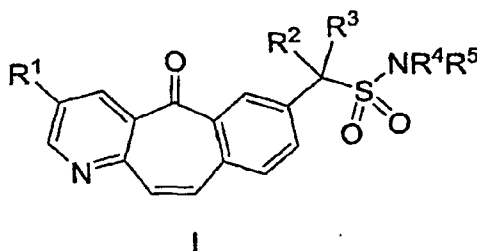
A number of reviews on MET and its function as an oncogene have recently been published: *Cancer and Metastasis Review* 22:309-325 (2003); *Nature Reviews/Molecular Cell Biology* 4:915-925 (2003); *Nature Reviews/Cancer* 2:289-300 (2002).

Since dysregulation of the HGF/MET signaling has been implicated as a factor in
35 tumorigenesis and disease progression in many tumors, different strategies for therapeutic inhibition of this important RTK molecule should be investigated. Specific small molecule inhibitors against HGF/MET signaling and against RON/ MET signaling have important

therapeutic value for the treatment of cancers in which Met activity contributes to the invasive/metastatic phenotype.

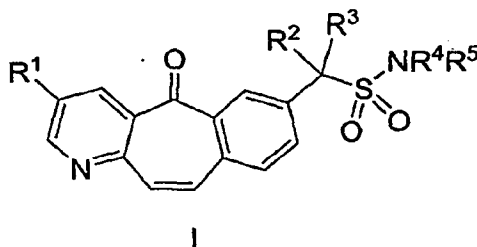
SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to 5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridine derivatives, that are useful for treating cellular proliferative diseases, for treating disorders associated with MET activity, and for inhibiting the receptor tyrosine kinase MET. The instant compounds exhibit reduced time dependent inhibition of the cytochrome P450 metabolizing enzymes, especially time dependent inhibition of CYP3A4. The compounds of the invention may be illustrated by the Formula I:



DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds of this invention are useful in the inhibition of tyrosine kinases, in particular the receptor tyrosine kinase MET, and are illustrated by a compound of Formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein
a is independently 0 or 1;
b is independently 0 or 1;
m is independently 0, 1, or 2;

R¹ is selected from hydrogen, OH, -O-C₁₋₆alkyl, -O-aryl, -O-heterocyclyl, SH, -S-C₁₋₆alkyl, -S-aryl, -S-heterocyclyl, aryl, heterocyclyl and NR⁸R⁹; said alkyl, aryl and heterocyclyl group optionally substituted with one to five substituents, each substituent independently selected from R⁶;

18

R² and R³ are independently selected from: hydrogen, halo, (C=O)_aO_bC₁-C₁₀ alkyl, (C=O)_aO_baryl, (C=O)_aO_b heterocyclyl, O_bC₁-C₆ perfluoroalkyl, or (C=O)_aO_bC₃-C₈ cycloalkyl,

said alkyl, aryl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁷;

R⁴ and R⁵ are independently selected from hydrogen, C₁-6alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, aryl, heterocyclyl, OH, -O-C₁-6alkyl, (C₁-C₃)perfluoroalkyl, each alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl and aryl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R⁶;

R⁶ independently is: (C=O)_aO_bC₁-C₁₀ alkyl, (C=O)_aO_baryl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, (C=O)_aO_b heterocyclyl, CO₂H, halo, CN, OH, O_bC₁-C₆ perfluoroalkyl, O_a(C=O)_bNR⁸R⁹, S(O)_mR^a, S(O)₂NR⁸R⁹, OS(=O)R^a, oxo, CHO, (N=O)R⁸R⁹, or (C=O)_aO_bC₃-C₈ cycloalkyl,

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁷;

R⁷ is independently selected from: (C=O)_aO_b(C₁-C₁₀)alkyl, O_b(C₁-C₃)perfluoroalkyl, oxo, OH, halo, CN, (C₂-C₁₀)alkenyl, (C₂-C₁₀)alkynyl, (C=O)_aO_b(C₃-C₆)cycloalkyl, (C=O)_aO_b(C₀-C₆)alkylene-aryl, (C=O)_aO_b(C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl, (C=O)_aO_b(C₀-C₆)alkylene-N(R^b)₂, C(O)R^a, (C₀-C₆)alkylene-CO₂R^a, C(O)H, (C₀-C₆)alkylene-CO₂H, C(O)N(R^b)₂, S(O)_mR^a, and S(O)₂NR⁸R⁹;

said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^b, OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CO₂H, CN, O(C=O)C₁-C₆ alkyl, oxo, and N(R^b)₂;

R⁸ and R⁹ are independently selected from: H, (C=O)O_bC₁-C₁₀ alkyl, (C=O)O_bC₃-C₈ cycloalkyl, (C=O)O_baryl, (C=O)O_bheterocyclyl, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, heterocyclyl, C₃-C₈ cycloalkyl, SO₂R^a, and (C=O)NR^b₂,

said alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, alkenyl, and alkynyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁶, or

R⁸ and R⁹ can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁷;

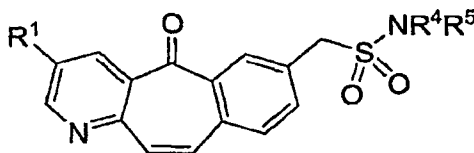
19

R^a is independently selected from: (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, aryl, -(C₁-C₆)alkylenearyl, heterocyclyl and -(C₁-C₆)alkyleneheterocyclyl; and

5 R^b is independently selected from: H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, -(C₁-C₆)alkylenearyl, heterocyclyl, -(C₁-C₆)alkyleneheterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C=O)OC₁-C₆ alkyl, (C=O)C₁-C₆ alkyl or S(O)₂R^a.

Another embodiment of the present invention is illustrated by a compound of

10 Formula II:



II

or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

a is independently 0 or 1;

15 b is independently 0 or 1;

m is independently 0, 1, or 2;

20 R^1 is selected from hydrogen, OH, -O-C₁-6alkyl, -O-aryl, -O-heterocyclyl, SH, -S-C₁-6alkyl, -S-aryl, -S-heterocyclyl, aryl, heterocyclyl and NR⁸R⁹; said alkyl, aryl and heterocyclyl group optionally substituted with one to five substituents, each substituent independently selected from R⁶;

R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, C₁-6alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, aryl, heterocyclyl, OH, -O-C₁-6alkyl, (C₁-C₃)perfluoroalkyl, each alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl and aryl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R⁶;

30 R^6 independently is: (C=O)_aO_bC₁-C₁₀ alkyl, (C=O)_aO_baryl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, (C=O)_aO_b heterocyclyl, CO₂H, halo, CN, OH, O_bC₁-C₆ perfluoroalkyl, O_a(C=O)_bNR⁸R⁹, S(O)_mR^a, S(O)₂NR⁸R⁹, OS(=O)R^a, oxo, CHO, (N=O)R⁸R⁹, or (C=O)_aO_bC₃-C₈ cycloalkyl,

90

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^7 ;

R^7 is independently selected from: $(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$ alkyl, $O_b(C_1-C_3)$ perfluoroalkyl, oxo, OH, halo, CN, (C_2-C_{10}) alkenyl, (C_2-C_{10}) alkynyl, $(C=O)_aO_b(C_3-C_6)$ cycloalkyl, $(C=O)_aO_b(C_0-C_6)$ alkylene-aryl, $(C=O)_aO_b(C_0-C_6)$ alkylene-heterocyclyl, $(C=O)_aO_b(C_0-C_6)$ alkylene- $N(R^b)_2$, $C(O)R^a$, (C_0-C_6) alkylene- CO_2R^a , $C(O)H$, (C_0-C_6) alkylene- CO_2H , $C(O)N(R^b)_2$, $S(O)_mR^a$, and $S(O)_2NR^8R^9$;

said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^b , OH, (C_1-C_6) alkoxy, halogen, CO_2H , CN, $O(C=O)C_1-C_6$ alkyl, oxo, and $N(R^b)_2$;

R^8 and R^9 are independently selected from: H, $(C=O)O_bC_1-C_{10}$ alkyl, $(C=O)O_bC_3-C_8$ cycloalkyl, $(C=O)O_b$ aryl, $(C=O)O_b$ heterocyclyl, C_1-C_{10} alkyl, aryl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, SO_2R^a , and $(C=O)NR^b_2$,

said alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, alkenyl, and alkynyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^6 , or

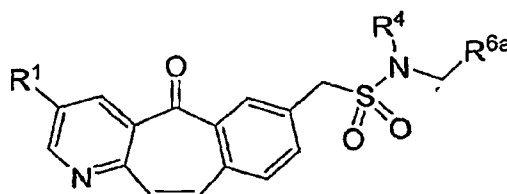
R^8 and R^9 can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^7 ;

R^a is independently selected from: (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, aryl, $-(C_1-C_6)$ alkylenearyl, heterocyclyl and $-(C_1-C_6)$ alkyleneheterocyclyl; and

R^b is independently selected from: H, (C_1-C_6) alkyl, aryl, $-(C_1-C_6)$ alkylenearyl, heterocyclyl, $-(C_1-C_6)$ alkyleneheterocyclyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, $(C=O)OC_1-C_6$ alkyl, $(C=O)C_1-C_6$ alkyl or $S(O)_2R^a$.

91

A further embodiment of the present invention is illustrated by a compound of Formula III:



III

or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

- 5 a is independently 0 or 1;
 b is independently 0 or 1;
 m is independently 0, 1, or 2;

R^1 is selected from OH, -O-C₁₋₆alkyl, -O-aryl, -O-heterocyclyl, aryl, heterocyclyl and NR⁸R⁹; said alkyl, aryl and heterocyclyl group optionally substituted with one to five substituents, each substituent independently selected from R⁶;

R^4 is selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C_{2-C10} alkenyl, C_{2-C10} alkynyl, aryl, heterocyclyl, OH, -O-C₁₋₆alkyl, (C_{1-C3})perfluoroalkyl, each alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl and aryl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R⁶;

R^6 independently is: (C=O)_aO_bC_{1-C10} alkyl, (C=O)_aO_baryl, C_{2-C10} alkenyl, C_{2-C10} alkynyl, (C=O)_aO_b heterocyclyl, CO₂H, halo, CN, OH, O_bC_{1-C6} perfluoroalkyl, O_a(C=O)_bNR⁸R⁹, S(O)_mR^a, S(O)₂NR⁸R⁹, OS(=O)R^a, oxo, CHO, (N=O)R⁸R⁹, or (C=O)_aO_bC_{3-C8} cycloalkyl, said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁷;

R^{6a} is selected from: C_{1-C10} alkyl, aryl, C_{2-C10} alkenyl, C_{2-C10} alkynyl, heterocyclyl, C_{3-C8} cycloalkyl, C_{1-C6} perfluoroalkyl, (C=O)_bNR⁸R⁹, S(O)_mR^a or S(O)₂NR⁸R⁹, said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁹;

R^7 is independently selected from: (C=O)_aO_b(C_{1-C10})alkyl, O_b(C_{1-C3})perfluoroalkyl, oxo, OH, halo, CN, (C_{2-C10})alkenyl, (C_{2-C10})alkynyl, (C=O)_aO_b(C_{3-C6})cycloalkyl, (C=O)_aO_b(C_{0-C6})alkylene-aryl, (C=O)_aO_b(C_{0-C6})alkylene-heterocyclyl,

(C=O)_aO_b(C₀-C₆)alkylene-N(R^b)₂, C(O)R^a, (C₀-C₆)alkylene-CO₂R^a, C(O)H, (C₀-C₆)alkylene-CO₂H, C(O)N(R^b)₂, S(O)_mR^a, and S(O)₂NR⁸R⁹;

said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^b, OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CO₂H, CN,

5 O(C=O)C₁-C₆ alkyl, oxo, and N(R^b)₂;

R⁸ and R⁹ are independently selected from: H, (C=O)O_bC₁-C₁₀ alkyl, (C=O)O_bC₃-C₈ cycloalkyl, (C=O)O_baryl, (C=O)O_bheterocyclyl, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, heterocyclyl, C₃-C₈ cycloalkyl, SO₂R^a, and (C=O)NR^b₂,

10 said alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, alkenyl, and alkynyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁶, or

R⁸ and R⁹ can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁷;

20 R^a is independently selected from: (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, aryl, -(C₁-C₆)alkylenearyl, heterocyclyl and -(C₁-C₆)alkyleneheterocyclyl; and

R^b is independently selected from: H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, -(C₁-C₆)alkylenearyl, heterocyclyl, -(C₁-C₆)alkyleneheterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C=O)OC₁-C₆ alkyl, (C=O)C₁-C₆ alkyl or S(O)₂R^a.

25

Specific examples of the compounds of the instant invention include:

N,N-Dimethyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

30 1-[3-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]-*N*-phenylmethanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

35 *N*-methyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-benzyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;



- N-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1-phenylethyl)methanesulfonamide;
- 5 N-(4-methylbenzyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
N-(3-methylbenzyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
N-(2-methylbenzyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-
- 10 b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
N-(3-methoxybenzyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
N-(4-methoxybenzyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- 15 N-(4-fluorobenzyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
N-(3,4-difluorobenzyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
N-(2,4-difluorobenzyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-
- 20 b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(2-phenylethyl)methanesulfonamide;
N-(cyclohexylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- 25 N-isobutyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
N-(3-methylbutyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
N-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-
- 30 benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
N-(3-furylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-propylmethanesulfonamide;
- 35 N-[(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-3-ylmethyl)methanesulfonamide;

24

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(3-methylpyridin-2-yl)methyl]methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)methyl]methanesulfonamide;

5 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-4-ylmethyl)methanesulfonamide;

1,1-Difluoro-N,N-dimethyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

10 1-Fluoro-N,N-dimethyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-methyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-phenylmethanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-pyridin-3-ylmethanesulfonamide;

15 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1,3-thiazol-2-ylmethyl)methanesulfonamide;

N-[(5-methylpyrazin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

20 N-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1H-1,2,4-triazol-5-ylmethyl)methanesulfonamide;

N-(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

25 N-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-(1H-indol-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

30 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1,3-thiazol-5-ylmethyl)methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(3-methylpyridin-4-yl)methyl]methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(3-thienylmethyl)methanesulfonamide;

35 N-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

25

N-[(3-methylisoxazol-5-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-[(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

5 N-[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

10 N-(imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-6-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-[(3-methylimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-6-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(3-phenylisoxazol-5-yl)methyl]methanesulfonamide;

15 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]methanesulfonamide;

20 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)methyl]methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(3-pyridin-2-ylisoxazol-5-yl)methyl]methanesulfonamide;

25 N-[4-(1H-imidazol-4-yl)benzyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-(isothiazol-4-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

30 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[[4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]methyl]-methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]methyl]-methanesulfonamide;

35 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[[6-(trifluoromethyl)-pyridin-2-yl]methyl]-methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)methanesulfonamide;

76

N-2-~([3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl)methyl)sulfonyl)glycinamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[[2-(2-thienyl)-1,3-thiazol-4-yl)methyl]methanesulfonamide;
5 N-[(2-benzyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1H-pyrazol-3-ylmethyl)methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1,2,3-thiadiazol-4-ylmethyl)methanesulfonamide;
10 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridazin-4-ylmethyl)methanesulfonamide;
N-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
15 N-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-3-ylmethyl)methanesulfonamide;
N-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
20 N-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1,3-oxazol-2-ylmethyl)methanesulfonamide;
25 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]methanesulfonamide;
N-(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-3-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
30 N-[(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1H-pyrazol-5-ylmethyl)methanesulfonamide;
35 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1H-1,2,3-triazol-4-ylmethyl)methanesulfonamide;
N-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

27

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyrimidin-2-ylmethyl)methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyrimidin-4-ylmethyl)methanesulfonamide;

5 N-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-(isothiazol-4-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

10 N-[(3,5-difluoropyridin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1,3-thiazol-4-ylmethyl)methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyrazin-2-ylmethyl)methanesulfonamide;

15 N-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1,3-oxazol-4-ylmethyl)methanesulfonamide;

20 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyrimidin-5-ylmethyl)methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)methyl]methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(6-methylpyridin-2-yl)methyl]methanesulfonamide;

25 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-ylmethyl)methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1-pyridin-2-ylethyl)methanesulfonamide;

30 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridazin-3-ylmethyl)methanesulfonamide;

N-[(5-fluoropyridin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-[(3-fluoropyridin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

35 N-[(6-fluoropyridin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-[(6-bromopyridin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

28

N-[(5-chloropyridin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-[(6-chloropyridin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

5 N-ethyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)ethanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-pyridin-4-ylmethanesulfonamide;

10 N-(2-hydroxyethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)ethanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-pyridin-2-ylmethanesulfonamide;

N-(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-7-yl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

15 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)ethanesulfonamide;

N-methyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-phenylethanesulfonamide;

20 1-[3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)ethanesulfonamide;

1-[3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)ethanesulfonamide; and

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(1-oxidopyridin-2-yl)methyl]methanesulfonamide

25

or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof.

30 The compounds of the present invention may have asymmetric centers, chiral axes, and chiral planes (as described in: E.L. Eliel and S.H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages 1119-1190), and occur as racemates, racemic mixtures, and as individual diastereomers, with all possible isomers and mixtures thereof, including optical isomers, all such stereoisomers being included in the present invention. In addition, the compounds disclosed herein may exist as tautomers and both tautomeric forms are intended to be encompassed by the scope of the invention, even though only one tautomeric structure is depicted.

35

When any variable (e.g. R⁷, R⁸, R^b, etc.) occurs more than one time in any constituent, its definition on each occurrence is independent at every other occurrence. Also, combinations of substituents and variables are permissible only if such combinations result in

29

stable compounds. Lines drawn into the ring systems from substituents represent that the indicated bond may be attached to any of the substitutable ring atoms. If the ring system is polycyclic, it is intended that the bond be attached to any of the suitable carbon atoms on the proximal ring only.

5 It is understood that substituents and substitution patterns on the compounds of the instant invention can be selected by one of ordinary skill in the art to provide compounds that are chemically stable and that can be readily synthesized by techniques known in the art, as well as those methods set forth below, from readily available starting materials. If a substituent is itself substituted with more than one group, it is understood that these multiple groups may be on
10 the same carbon or on different carbons, so long as a stable structure results. The phrase "optionally substituted with one or more substituents" should be taken to be equivalent to the phrase "optionally substituted with at least one substituent" and in such cases another embodiment will have from zero to three substituents.

As used herein, "alkyl" is intended to include both branched and straight-chain
15 saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms. For example, C₁-C₁₀, as in "C₁-C₁₀ alkyl" is defined to include groups having 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 carbons in a linear or branched arrangement. For example, "C₁-C₁₀ alkyl" specifically includes methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, *i*-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, and so on. The term "cycloalkyl" means a monocyclic saturated aliphatic
20 hydrocarbon group having the specified number of carbon atoms. For example, "cycloalkyl" includes cyclopropyl, methyl-cyclopropyl, 2,2-dimethyl-cyclobutyl, 2-ethyl-cyclopentyl, cyclohexyl, and so on. In an embodiment of the invention the term "cycloalkyl" includes the groups described immediately above and further includes monocyclic unsaturated aliphatic hydrocarbon groups. For example, "cycloalkyl" as defined in this embodiment includes
25 cyclopropyl, methyl-cyclopropyl, 2,2-dimethyl-cyclobutyl, 2-ethyl-cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopentenyl, cyclobutenyl and so on.

The term "alkylene" means a hydrocarbon diradical group having the specified number of carbon atoms. For example, "alkylene" includes -CH₂-, -CH₂CH₂- and the like.

When used in the phrases "C₁-C₆ aralkyl" and "C₁-C₆ heteroaralkyl" the term
30 "C₁-C₆" refers to the alkyl portion of the moiety and does not describe the number of atoms in the aryl and heteroaryl portion of the moiety.

"Alkoxy" represents either a cyclic or non-cyclic alkyl group of indicated number of carbon atoms attached through an oxygen bridge. "Alkoxy" therefore encompasses the definitions of alkyl and cycloalkyl above.

35 If no number of carbon atoms is specified, the term "alkenyl" refers to a non-aromatic hydrocarbon radical, straight, branched or cyclic, containing from 2 to 10 carbon atoms and at least one carbon to carbon double bond. Preferably one carbon to carbon double bond is present, and up to four non-aromatic carbon-carbon double bonds may be present. Thus, "C₂-C₆

30

alkenyl" means an alkenyl radical having from 2 to 6 carbon atoms. Alkenyl groups include ethenyl, propenyl, butenyl, 2-methylbutenyl and cyclohexenyl. The straight, branched or cyclic portion of the alkenyl group may contain double bonds and may be substituted if a substituted alkenyl group is indicated.

5 The term "alkynyl" refers to a hydrocarbon radical straight, branched or cyclic, containing from 2 to 10 carbon atoms and at least one carbon to carbon triple bond. Up to three carbon-carbon triple bonds may be present. Thus, "C₂-C₆ alkynyl" means an alkynyl radical having from 2 to 6 carbon atoms. Alkynyl groups include ethynyl, propynyl, butynyl, 3-methylbutynyl and so on. The straight, branched or cyclic portion of the alkynyl group may
10 contain triple bonds and may be substituted if a substituted alkynyl group is indicated.

In certain instances, substituents may be defined with a range of carbons that includes zero, such as (C₀-C₆)alkylene-aryl. If aryl is taken to be phenyl, this definition would include phenyl itself as well as -CH₂Ph, -CH₂CH₂Ph, CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)Ph, and so on.

As used herein, "aryl" is intended to mean any stable monocyclic or bicyclic
15 carbon ring of up to 7 atoms in each ring, wherein at least one ring is aromatic. Examples of such aryl elements include phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl and biphenyl. In cases where the aryl substituent is bicyclic and one ring is non-aromatic, it is understood that attachment is via the aromatic ring.

The term heteroaryl, as used herein, represents a stable monocyclic or bicyclic
20 ring of up to 7 atoms in each ring, wherein at least one ring is aromatic and contains from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S. Heteroaryl groups within the scope of this definition include but are not limited to: acridinyl, carbazolyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, pyrazolyl, indolyl, benzotriazolyl, furanyl, thienyl, benzothienyl, benzofuranyl, quinolinyl, isoquinolinyl, oxazolyl, isoxazolyl, indolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridinyl,
25 pyrimidinyl, pyrrolyl, tetrahydroquinoline. As with the definition of heterocycle below, "heteroaryl" is also understood to include the N-oxide derivative of any nitrogen-containing heteroaryl. In cases where the heteroaryl substituent is bicyclic and one ring is non-aromatic or contains no heteroatoms, it is understood that attachment is via the aromatic ring or via the heteroatom containing ring, respectively.

30 The term "heterocycle" or "heterocyclyl" as used herein is intended to mean a 3- to 10-membered aromatic or nonaromatic heterocycle containing from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S, and includes bicyclic groups. For the purposes of this invention, the term "heterocyclic" is also considered to be synonymous with the terms "heterocycle" and "heterocyclyl" and is understood as also having the definitions set forth herein.
35 "Heterocyclyl" therefore includes the above mentioned heteroaryls, as well as dihydro and tetrathydro analogs thereof. Further examples of "heterocyclyl" include, but are not limited to the following: azetidiny, benzoimidazolyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, carbazolyl, carbolinyl, cinnolinyl, furanyl,

31

imidazolyl, indolinyl, indolyl, indolaziny, indazolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, naphthpyridinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, oxazoline, isoxazoline, oxetanyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridopyridinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxaliny, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 5 tetrahydroisoquinoliny, tetrazolyl, tetrazolopyridyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, 1,4-dioxanyl, hexahydroazepinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyridin-2-onyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dihydrobenzoimidazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrofuranyl, dihydroimidazolyl, dihydroindolyl, dihydroisooxazolyl, dihydroisothiazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrooxazolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyrazolyl, 10 dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, dihydropyrrolyl, dihydroquinoliny, dihydrotetrazolyl, dihydrothiadiazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothienyl, dihydrotriazolyl, dihydroazetidiny, methylenedioxybenzoyl, tetrahydrofuranyl, and tetrahydrothienyl, and N-oxides thereof.

Attachment of a heterocyclyl substituent can occur via a carbon atom or via a heteroatom.

In an embodiment, the term "heterocycle" or "heterocyclyl" as used herein is 15 intended to mean a 5- to 10-membered aromatic or nonaromatic heterocycle containing from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S, and includes bicyclic groups. "Heterocyclyl" in this embodiment therefore includes the above mentioned heteroaryls, as well as dihydro and tetrathydro analogs thereof. Further examples of "heterocyclyl" include, but are not limited to the following: benzoimidazolyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzopyrazolyl, 20 benzotriazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, carbazolyl, carbolinyl, cinnoliny, furanyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, indolaziny, indazolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, naphthpyridinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, oxazoline, isoxazoline, oxetanyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridopyridinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxaliny, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 25 tetrahydroisoquinoliny, tetrazolyl, tetrazolopyridyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, azetidiny, 1,4-dioxanyl, hexahydroazepinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyridin-2-onyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dihydrobenzoimidazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrofuranyl, dihydroimidazolyl, dihydroindolyl, dihydroisooxazolyl, dihydroisothiazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrooxazolyl, 30 dihydropyrazinyl, dihydropyrazolyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, dihydropyrrolyl, dihydroquinoliny, dihydrotetrazolyl, dihydrothiadiazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothienyl, dihydrotriazolyl, dihydroazetidiny, methylenedioxybenzoyl, tetrahydrofuranyl, and tetrahydrothienyl, and N-oxides thereof. Attachment of a heterocyclyl substituent can occur via a carbon atom or via a heteroatom.

In another embodiment, heterocycle is selected from 2-azepinone, 35 benzimidazolyl, 2-diazapinone, imidazolyl, 2-imidazolidinone, indolyl, isoquinoliny, morpholinyl, piperidyl, piperazinyl, pyridyl, pyrrolidinyl, 2-piperidinone, 2-pyrimidinone, 2-pyrrolidinone, quinoliny, tetrahydrofuryl, tetrahydroisoquinoliny, and thienyl.

32

As appreciated by those of skill in the art, "halo" or "halogen" as used herein is intended to include chloro, fluoro, bromo and iodo.

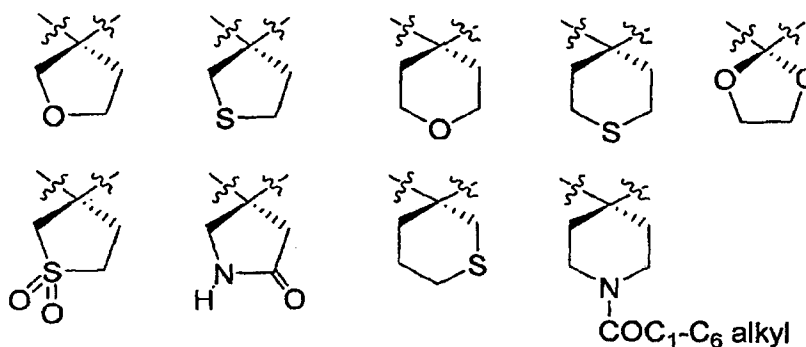
The alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl substituents may be substituted or unsubstituted, unless specifically defined otherwise. For example, a (C₁-C₆)alkyl may be substituted with one, two or three substituents selected from OH, oxo, halogen, alkoxy, dialkylamino, or heterocyclyl, such as morpholinyl, piperidinyl, and so on. In this case, if one substituent is oxo and the other is OH, the following are included in the definition:

-C(=O)CH₂CH(OH)CH₃, -(C=O)OH, -CH₂(OH)CH₂CH(O), and so on.

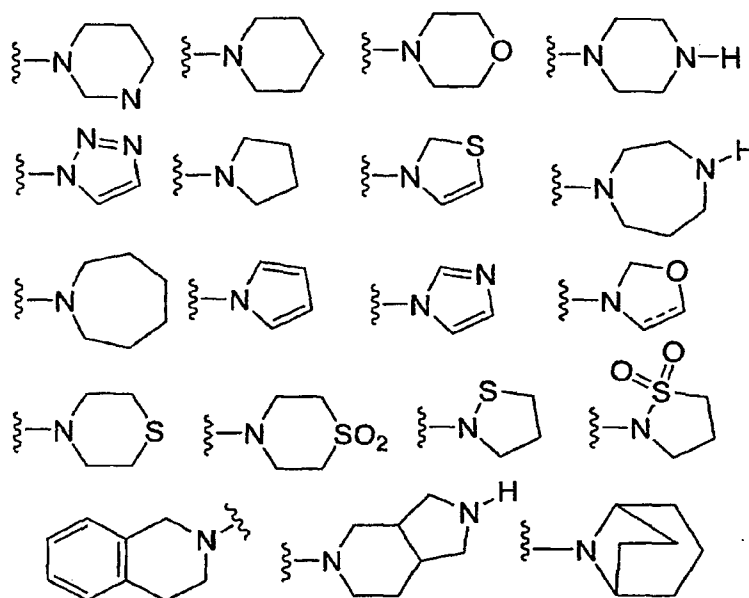
The moiety formed when, in the definition of two R⁸s or two R⁹s on the same carbon atom are combined to form -(CH₂)_u- is illustrated by the following:



In addition, such cyclic moieties may optionally include one or two heteroatom(s). Examples of such heteroatom-containing cyclic moieties include, but are not limited to:



In certain instances, R¹⁰ and R¹¹ are defined such that they can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said heterocycle optionally substituted with one or more substituents selected from R⁸. Examples of the heterocycles that can thus be formed include, but are not limited to the following, keeping in mind that the heterocycle is optionally substituted with one or more (and in another embodiment, one, two or three) substituents chosen from R⁸:



In an embodiment of the compound of the Formula I, R^1 is selected from aryl, heterocyclyl and NR^8R^9 ; said aryl and heterocyclyl group optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 .

In an embodiment of the compound of the Formula I, R^2 and R^3 are independently selected from: hydrogen, halo and C_1 - C_{10} alkyl.

In an embodiment of the compound of the Formula I, R^4 is selected from hydrogen, and C_1 -6alkyl, each alkyl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 ; and R^5 is selected from hydrogen, C_1 -6alkyl, aryl, heterocyclyl, (C_1 - C_3)perfluoroalkyl, each alkyl, heterocyclyl and aryl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 .

In another embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is selected from aryl, heterocyclyl and NR^8R^9 ; said aryl and heterocyclyl group optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 ;

R^2 and R^3 are independently selected from: hydrogen, halo and C_1 - C_{10} alkyl;

R^4 is selected from hydrogen, and C_1 -6alkyl, each alkyl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 ;

R^5 is selected from hydrogen, C_1 -6alkyl, aryl, heterocyclyl, (C_1 - C_3)perfluoroalkyl, each alkyl, heterocyclyl and aryl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 ;

R^6 independently is:

- 1) $(C=O)_aO_bC_1$ - C_{10} alkyl, 2) $(C=O)_aO_b$ aryl, 3) C_2 - C_{10} alkenyl, 4) C_2 - C_{10} alkynyl, 5) $(C=O)_aO_b$ heterocyclyl, 6) CO_2H , 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) O_bC_1 - C_6

34

perfluoroalkyl, 11) $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, 12) $S(O)_mR^a$, 13) $S(O)_2NR^8R^9$, 14) $OS(=O)R^a$, 15) oxo, 16) CHO, 17) $(N=O)R^8R^9$, 18) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ cycloalkyl, or 19) $O_bSiR^{a_3}$,

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^7 .

In a further embodiment of the compounds of Formula I, R^1 is 1-methylpyrazol-4-yl;

R^2 and R^3 are: hydrogen;

R^4 is selected from hydrogen, and C_1-6 alkyl, each alkyl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 ;

R^5 is selected from hydrogen, C_1-6 alkyl, aryl, heterocyclyl, (C_1-C_3) perfluoroalkyl, each alkyl, heterocyclyl and aryl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 ;

R^6 independently is:

1) $(C=O)_aO_bC_1-C_{10}$ alkyl, 2) $(C=O)_aO_b$ aryl, 3) C_2-C_{10} alkenyl, 4) C_2-C_{10} alkynyl, 5) $(C=O)_aO_b$ heterocyclyl, 6) CO_2H , 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) $O_bC_1-C_6$ perfluoroalkyl, 11) $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, 12) $S(O)_mR^a$, 13) $S(O)_2NR^8R^9$, 14) $OS(=O)R^a$, 15) oxo, 16) CHO, 17) $(N=O)R^8R^9$, 18) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ cycloalkyl, or 19) $O_bSiR^{a_3}$,

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^7 .

In an embodiment of the compound of the Formula II, R^1 is selected from aryl, heterocyclyl and NR^8R^9 ; said aryl and heterocyclyl group optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 .

In an embodiment of the compound of the Formula II, R^4 is selected from hydrogen, and C_1-6 alkyl, each alkyl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 ; and R^5 is selected from hydrogen, C_1-6 alkyl, aryl, heterocyclyl, and (C_1-C_3) perfluoroalkyl, each alkyl, heterocyclyl and aryl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 .

In another embodiment of the compounds of Formula II, R^1 is selected from aryl, heterocyclyl and NR^8R^9 ; said aryl and heterocyclyl group optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 ;

R^4 is selected from hydrogen, and C_1-6 alkyl, each alkyl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 ;

R^5 is selected from hydrogen, C_1-6 alkyl, aryl, heterocyclyl, (C_1-C_3) perfluoroalkyl, each alkyl, heterocyclyl and aryl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 ;

R^6 independently is:

- 1) $(C=O)_aO_bC_1-C_{10}$ alkyl, 2) $(C=O)_aO_b$ aryl, 3) C_2-C_{10} alkenyl, 4) C_2-C_{10} alkynyl, 5) $(C=O)_aO_b$ heterocyclyl, 6) CO_2H , 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) $O_bC_1-C_6$ perfluoroalkyl, 11) $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, 12) $S(O)_mRa$, 13) $S(O)_2NR^8R^9$, 14) $OS(=O)Ra$, 15) oxo, 16) CHO, 17) $(N=O)R^8R^9$, 18) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ cycloalkyl, or 19) O_bSiRa_3 ,

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^7 .

In a further embodiment of the compounds of Formula II, R^1 is 1-methylpyrazol-4-yl;

R^4 is selected from hydrogen, and C_1-6 alkyl, each alkyl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 ;

R^5 is selected from hydrogen, C_1-6 alkyl, aryl, heterocyclyl, (C_1-C_3) perfluoroalkyl, each alkyl, heterocyclyl and aryl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 ;

R^6 independently is:

- 1) $(C=O)_aO_bC_1-C_{10}$ alkyl, 2) $(C=O)_aO_b$ aryl, 3) C_2-C_{10} alkenyl, 4) C_2-C_{10} alkynyl, 5) $(C=O)_aO_b$ heterocyclyl, 6) CO_2H , 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) $O_bC_1-C_6$ perfluoroalkyl, 11) $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, 12) $S(O)_mRa$, 13) $S(O)_2NR^8R^9$, 14) $OS(=O)Ra$, 15) oxo, 16) CHO, 17) $(N=O)R^8R^9$, 18) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ cycloalkyl, or 19) O_bSiRa_3 ,

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^7 .

In an embodiment of the compound of the Formula III, R^1 is selected from aryl, heterocyclyl and NR^8R^9 ; said aryl and heterocyclyl group optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 .

In an embodiment of the compound of the Formula III, R^4 is selected from hydrogen, and C_1-6 alkyl, each alkyl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6

In an embodiment of the compound of the Formula III, R^{6a} is selected from aryl and heteroaryl, each aryl and heteroaryl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 .

In another embodiment of the compounds of Formula III, R^1 is selected from aryl, heterocyclyl and NR^8R^9 ; said aryl and heterocyclyl group optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R^6 ;

26

R⁴ is selected from hydrogen, and C₁₋₆alkyl, each alkyl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R⁶;

R^{6a} is selected from aryl and heteroaryl, each aryl and heteroaryl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R⁶;

5 R⁶ independently is:

- 1) (C=O)_aO_bC₁₋₁₀ alkyl, 2) (C=O)_aO_baryl, 3) C₂₋₁₀ alkenyl, 4) C₂₋₁₀ alkynyl, 5) (C=O)_aO_b heterocyclyl, 6) CO₂H, 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) O_bC₁₋₆ perfluoroalkyl, 11) O_a(C=O)_bNR⁸R⁹, 12) S(O)_mR^a, 13) S(O)₂NR⁸R⁹, 14) OS(=O)R^a, 15) oxo, 16) CHO, 17) (N=O)R⁸R⁹, 18) (C=O)_aO_bC₃₋₈ cycloalkyl, or 19) O_bSiR^a₃,

10 said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁷.

In a further embodiment of the compounds of Formula III, R¹ is 1-methylpyrazol-4-yl;

15 R⁴ is selected from hydrogen, and C₁₋₆alkyl, each alkyl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R⁶;

R^{6a} is selected from aryl and heteroaryl, each aryl and heteroaryl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R⁶;

20 R⁶ independently is:

- 1) (C=O)_aO_bC₁₋₁₀ alkyl, 2) (C=O)_aO_baryl, 3) C₂₋₁₀ alkenyl, 4) C₂₋₁₀ alkynyl, 5) (C=O)_aO_b heterocyclyl, 6) CO₂H, 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) O_bC₁₋₆ perfluoroalkyl, 11) O_a(C=O)_bNR⁸R⁹, 12) S(O)_mR^a, 13) S(O)₂NR⁸R⁹, 14) OS(=O)R^a, 15) oxo, 16) CHO, 17) (N=O)R⁸R⁹, 18) (C=O)_aO_bC₃₋₈ cycloalkyl, or 19) O_bSiR^a₃,

25 said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁷.

30 Included in the instant invention is the free form of compounds of Formulae I, II and III, as well as the pharmaceutically acceptable salts and stereoisomers thereof. Some of the specific compounds exemplified herein are the protonated salts of amine compounds. The term "free form" refers to the amine compounds in non-salt form. The encompassed pharmaceutically acceptable salts not only include the salts exemplified for the specific compounds described herein, but also all the typical pharmaceutically acceptable salts of the free form of compounds of Formula I. The free form of the specific salt compounds described may be isolated using techniques known in the art. For example, the free form may be regenerated by treating the salt with a suitable dilute aqueous base solution such as dilute aqueous NaOH, potassium carbonate, ammonia and sodium bicarbonate. The free forms may differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties, such as solubility in polar solvents, but the acid and

base salts are otherwise pharmaceutically equivalent to their respective free forms for purposes of the invention.

The pharmaceutically acceptable salts of the instant compounds can be synthesized from the compounds of this invention which contain a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, the salts of the basic compounds are prepared either by ion exchange chromatography or by reacting the free base with stoichiometric amounts or with an excess of the desired salt-forming inorganic or organic acid in a suitable solvent or various combinations of solvents. Similarly, the salts of the acidic compounds are formed by reactions with the appropriate inorganic or organic base.

Thus, pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include the conventional non-toxic salts of the compounds of this invention as formed by reacting a basic instant compound with an inorganic or organic acid. For example, conventional non-toxic salts include those derived from inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric and the like, as well as salts prepared from organic acids such as acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pantoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, ethane disulfonic, oxalic, isethionic, trifluoroacetic and the like.

When the compound of the present invention is acidic, suitable "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases including inorganic bases and organic bases. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic salts, manganous, potassium, sodium, zinc and the like. Particularly preferred are the ammonium, calcium, magnesium, potassium and sodium salts. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion exchange resins, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine and the like. When the compound of the present invention is acidic, the term "free form" refers to the compound in its non-salt form, such that the acidic functionality is still protonated.

The preparation of the pharmaceutically acceptable salts described above and other typical pharmaceutically acceptable salts is more fully described by Berg *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977:66:1-19.

It will also be noted that the compounds of the present invention may potentially be internal salts or zwitterions, since under physiological conditions a deprotonated acidic

2/20

moiety in the compound, such as a carboxyl group, may be anionic, and this electronic charge might then be balanced off internally against the cationic charge of a protonated or alkylated basic moiety, such as a quaternary nitrogen atom. An isolated compound having internally balance charges, and thus not associated with a intermolecular counterion, may also be considered the "free form" of a compound.

Certain abbreviations, used in the Schemes and Examples, are defined below:

APCI	Atmospheric pressure chemical ionization
DCM	dichloromethane
DMF	Dimethylformamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
EtOAc	Ethyl acetate
LCMS	Liquid chromatographic mass spectrometry
MPLC	Medium pressure liquid chromatography
NBS	N-bromosuccinamide
NFSI	N-fluorobenzenesulfonamide
TFA	Trifluoroacetic acid
TFAA	Trifluoroacetic anhydride

The compounds of this invention may be prepared by employing reactions as shown in the following schemes, in addition to other standard manipulations that are known in the literature or exemplified in the experimental procedures. The illustrative schemes below, therefore, are not limited by the compounds listed or by any particular substituents employed for illustrative purposes. Substituent numbering as shown in the schemes does not necessarily correlate to that used in the claims and often, for clarity, a single substituent is shown attached to the compound where multiple substituents are allowed under the definitions of Formula I hereinabove.

SCHEMES

As shown in Scheme A, reaction of a suitably substituted 2-methylnicotinate A-1 with strong base followed by reaction with a suitably substituted bromobenzaldehyde provides the olefin intermediate A-2. Subsequent poplyphiosphonic acid mediated cyclization provides the intermediate/compound of the invention A-3.

Scheme B illustrates the synthesis of key intermediate B-3.

Scheme C illustrates the incorporation of the aminosulfonylmethyl substituent on the 5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridine ring system. Thus, the methylaminosulfonyl acetate C-2 is reacted with intermediate B-3 to provide the intermediate C-3. Saponification of C-3 provides compound C-4, which can undergo a Suzuki coupling with an appropriately substituted boronic acid or boronic ester to provide the instant compound C-5.

Scheme D illustrates derivatization of the aminosulfonylmethyl moiety of C-5. Thus, transamination with a suitably substituted amine provides instant compound D-1.

39

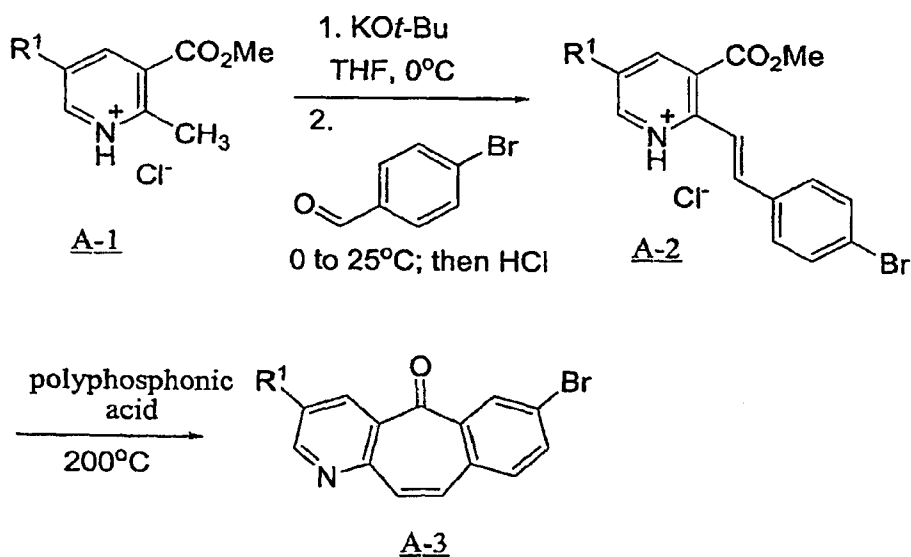
Difluorination and incorporation of a methyl group on the methylene spacer (D-2 and D-3 respectively) is also illustrated.

Selective monofluorination of the methylene spacer of the instant compounds is illustrated in Scheme E.

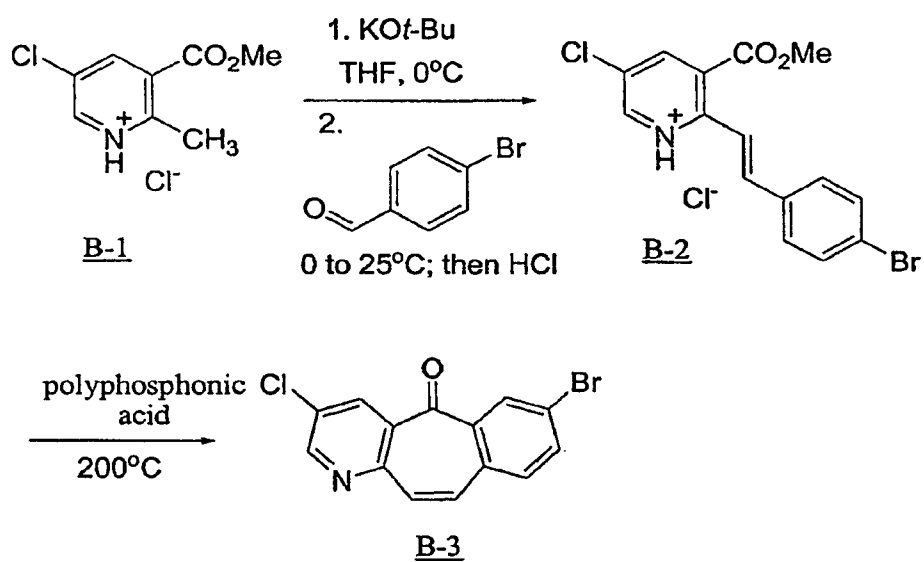
5 An alternative synthetic procedure for incorporating the suitably substituted aminosulfonyl moiety of the instant compounds is illustrated in Scheme F.

Scheme G illustrates an alternative procedure for forming the tricyclic ring system of the instant compounds. Thus a suitably substituted nicotinoyl chloride G-1 is converted to intermediate G-2, which reacts with a suitably substituted boronic acid to provide the
10 benzaldehyde G-3. Intermediate G-3 can then undergo base mediated cyclization to provide the instant compound G-4.

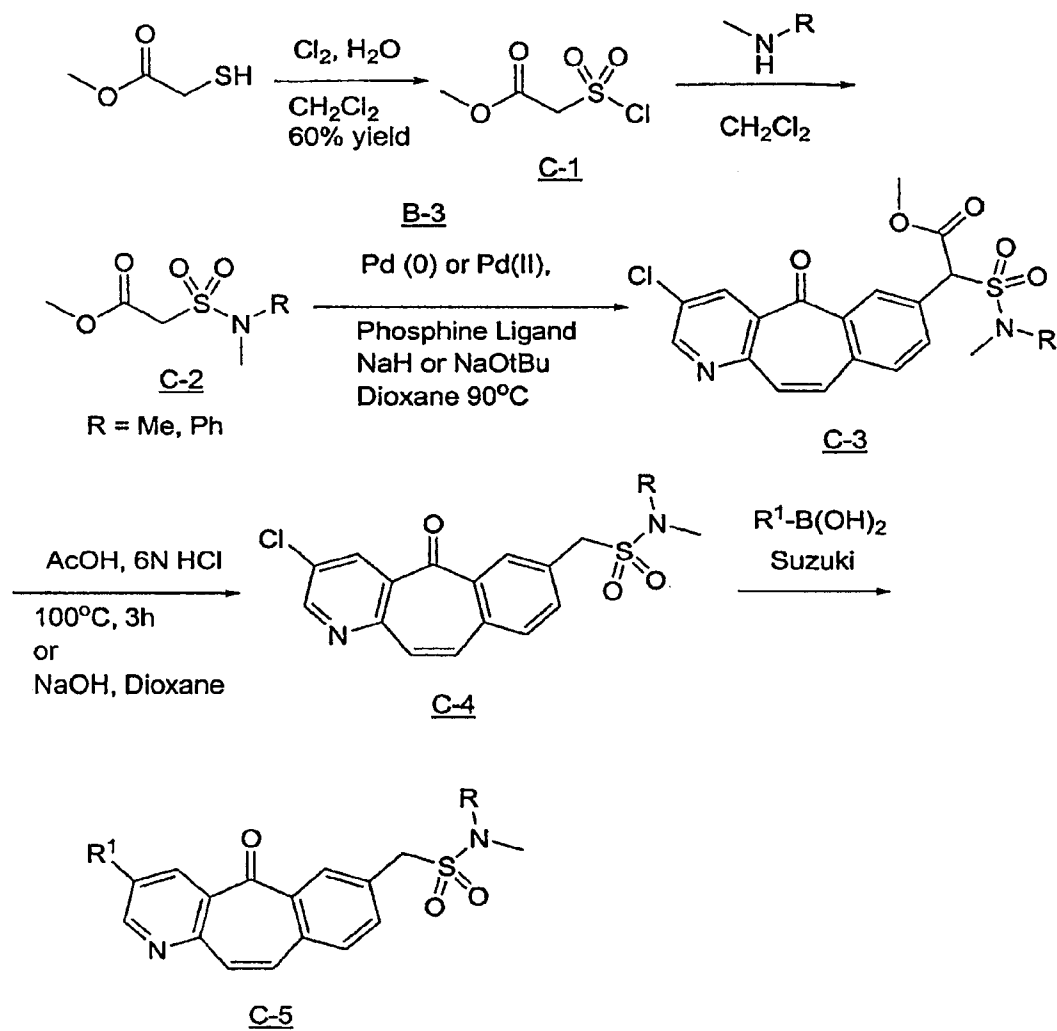
SCHEME A

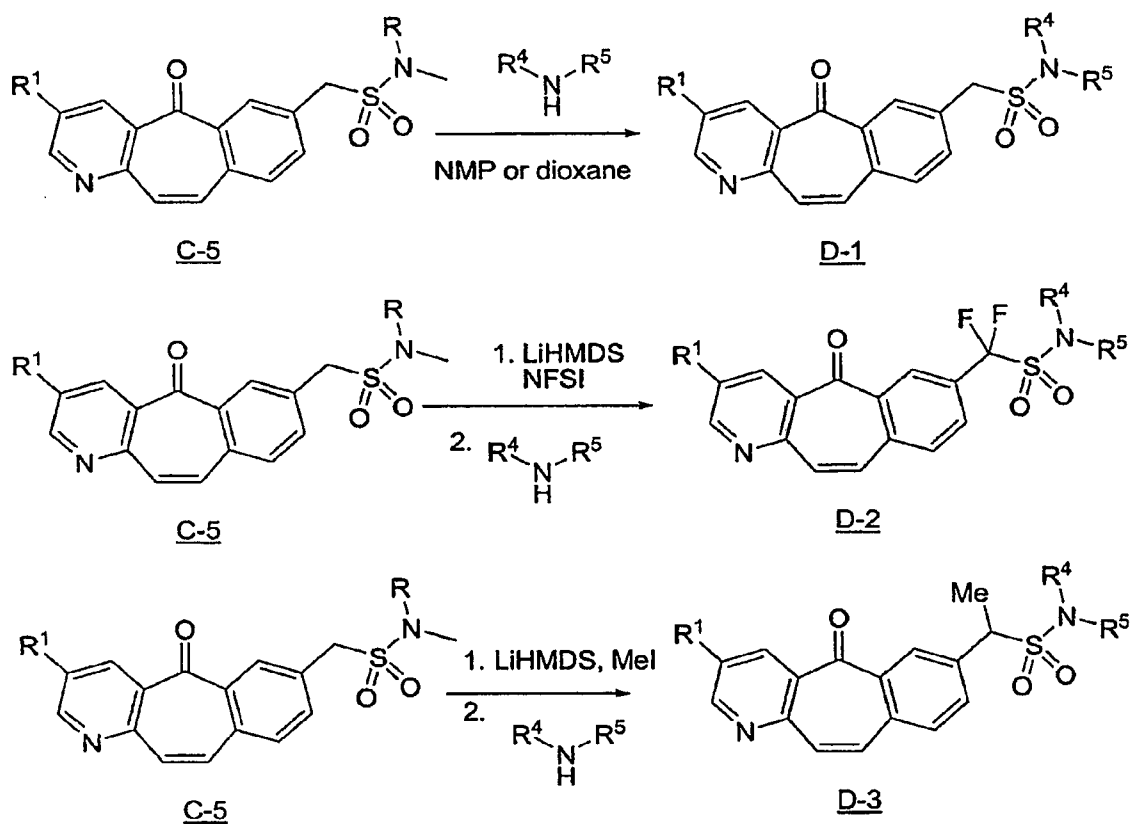


20

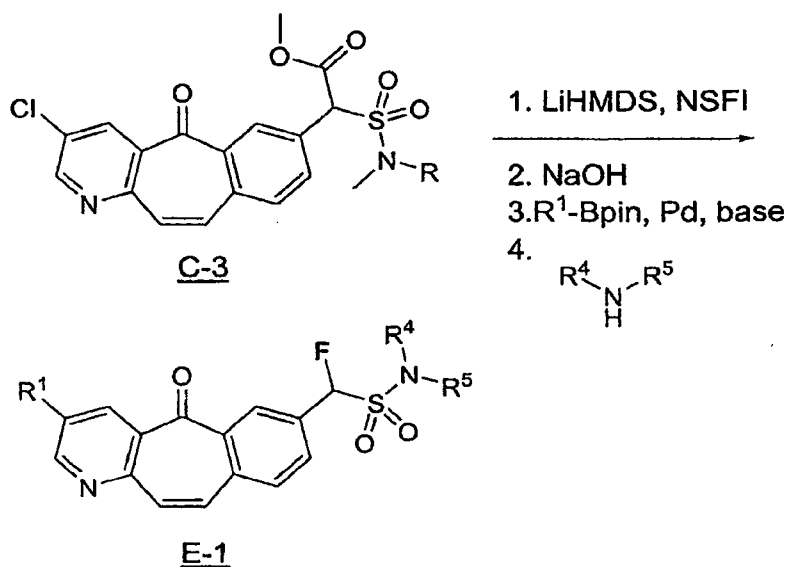
SCHEME B

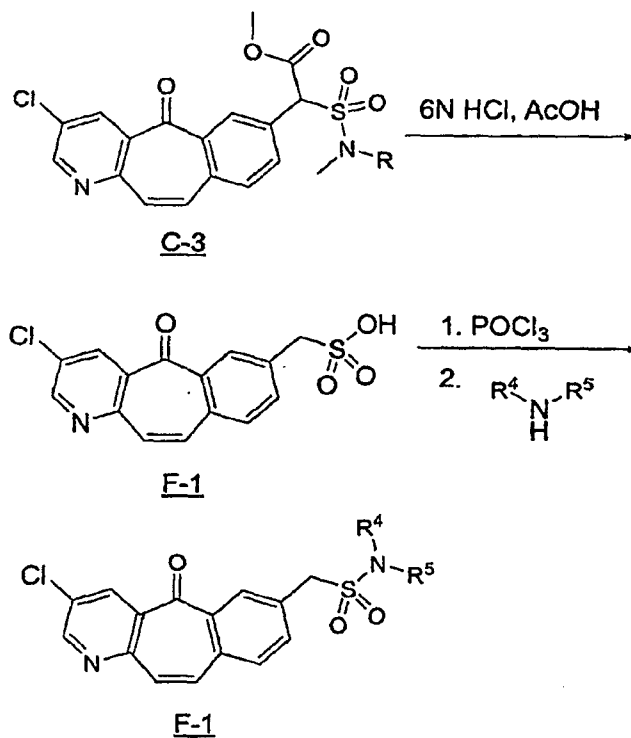
41

SCHEME C

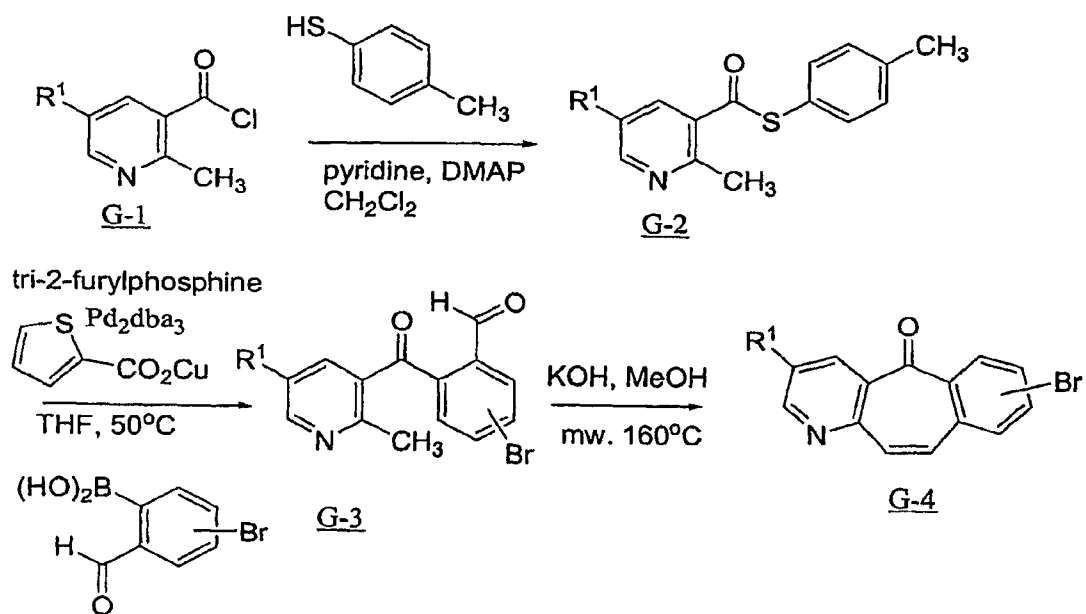
SCHEME D

5

SCHEME E

SCHEME F

5

SCHEME G

Utilities

The compounds of the invention are useful to bind to and/or modulate the activity of a tyrosine kinase, in particular, a receptor tyrosine kinase. In an embodiment, the receptor tyrosine kinase is a member of the MET subfamily. In a further embodiment, the MET is human MET, although the activity of receptor tyrosine kinases from other organisms may also be modulated by the compounds of the present invention. In this context, modulate means either increasing or decreasing kinase activity of MET. In an embodiment, the compounds of the instant invention inhibit the kinase activity of MET.

The compounds of the invention find use in a variety of applications. As will be appreciated by those skilled in the art, the kinase activity of MET may be modulated in a variety of ways; that is, one can affect the phosphorylation/activation of MET either by modulating the initial phosphorylation of the protein or by modulating the autophosphorylation of the other active sites of the protein. Alternatively, the kinase activity of MET may be modulated by affecting the binding of a substrate of MET phosphorylation.

The compounds of the invention are used to treat or prevent cellular proliferation diseases. Disease states which can be treated by the methods and compositions provided herein include, but are not limited to, cancer (further discussed below), autoimmune disease, arthritis, graft rejection, inflammatory bowel disease, proliferation induced after medical procedures, including, but not limited to, surgery, angioplasty, and the like. It is appreciated that in some cases the cells may not be in a hyper- or hypoproliferation state (abnormal state) and still require treatment. Thus, in one embodiment, the invention herein includes application to cells or individuals which are afflicted or may eventually become afflicted with any one of these disorders or states.

The compounds, compositions and methods provided herein are particularly deemed useful for the treatment and prevention of cancer including solid tumors such as skin, breast, brain, cervical carcinomas, testicular carcinomas, etc. In an embodiment, the instant compounds are useful for treating cancer. In particular, cancers that may be treated by the compounds, compositions and methods of the invention include, but are not limited to: Cardiac: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), myxoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma and teratoma; Lung: bronchogenic carcinoma (squamous cell, undifferentiated small cell, undifferentiated large cell, adenocarcinoma), alveolar (bronchiolar) carcinoma, bronchial adenoma, sarcoma, lymphoma, chondromatous hamartoma, mesothelioma; Gastrointestinal: esophagus (squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, lymphoma), stomach (carcinoma, lymphoma, leiomyosarcoma), pancreas (ductal adenocarcinoma, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, carcinoid tumors, vipoma), small bowel (adenocarcinoma, lymphoma, carcinoid tumors, Kaposi's sarcoma, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), large bowel (adenocarcinoma, tubular adenoma, villous adenoma, hamartoma, leiomyoma); Genitourinary tract: kidney (adenocarcinoma, Wilm's tumor

[nephroblastoma], lymphoma, leukemia, bladder and urethra (squamous cell carcinoma, transitional cell carcinoma, adenocarcinoma), prostate (adenocarcinoma, sarcoma), testis (seminoma, teratoma, embryonal carcinoma, teratocarcinoma, choriocarcinoma, sarcoma, interstitial cell carcinoma, fibroma, fibroadenoma, adenomatoid tumors, lipoma); Liver:

5 hepatoma (hepatocellular carcinoma), cholangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, hepatocellular adenoma, hemangioma; Bone: osteogenic sarcoma (osteosarcoma), fibrosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, malignant lymphoma (reticulum cell sarcoma), multiple myeloma, malignant giant cell tumor chordoma, osteochondroma (osteochondrogenous exostoses), benign chondroma, chondroblastoma,

10 chondromyxofibroma, osteoid osteoma and giant cell tumors; Nervous system: skull (osteoma, hemangioma, granuloma, xanthoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), brain (astrocytoma, medulloblastoma, glioma, ependymoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiform, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, congenital tumors), spinal cord (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma);

15 Gynecological: uterus (endometrial carcinoma), cervix (cervical carcinoma, pre-tumor cervical dysplasia), ovaries (ovarian carcinoma [serous cystadenocarcinoma, mucinous cystadenocarcinoma, unclassified carcinoma], granulosa-thecal cell tumors, Sertoli-Leydig cell tumors, dysgerminoma, malignant teratoma), vulva (squamous cell carcinoma, intraepithelial carcinoma, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (clear cell carcinoma, squamous

20 cell carcinoma, botryoid sarcoma (embryonal rhabdomyosarcoma), fallopian tubes (carcinoma); Hematologic: blood (myeloid leukemia [acute and chronic], acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, myeloproliferative diseases, multiple myeloma, myelodysplastic syndrome), Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma [malignant lymphoma]; Skin:

25 malignant melanoma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, moles dysplastic nevi, lipoma, angioma, dermatofibroma, keloids, psoriasis; and Adrenal glands: neuroblastoma. Thus, the term "cancerous cell" as provided herein, includes a cell afflicted by any one of the above-identified conditions. In an embodiment of the invention, cancers that may be treated by the compounds, compositions and methods of the invention include, in addition to the cancers listed above: Lung: bronchogenic carcinoma (non-small cell lung); Gastrointestinal: rectal, colorectal and colon; Genitourinary tract: kidney (papillary renal cell carcinoma); and Skin: head and neck squamous cell carcinoma.

30 In another embodiment, the compounds of the instant invention are useful for treating or preventing cancer selected from: head and neck squamous cell carcinomas, histiocytic lymphoma, lung adenocarcinoma, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, pancreatic cancer, papillary renal cell carcinoma, liver cancer, gastric cancer, colon cancer, multiple

35 myeloma, glioblastomas and breast carcinoma. In yet another embodiment, the compounds of the instant invention are useful for treating or preventing cancer selected from: histiocytic lymphoma, lung adenocarcinoma, small cell lung cancer, pancreatic cancer, liver cancer, gastric

46

cancer, colon cancer, multiple myeloma, glioblastomas and breast carcinoma. In still another embodiment, the compounds of the instant invention are useful for treating cancer selected from: histiocytic lymphoma, lung adenocarcinoma, small cell lung cancers, pancreatic cancer, liver cancer, gastric cancer, colon cancer, multiple myeloma, glioblastomas and breast carcinoma.

5 In another embodiment, the compounds of the instant invention are useful for the prevention or modulation of the metastases of cancer cells and cancer. In particular, the compounds of the instant invention are useful to prevent or modulate the metastases of ovarian cancer, childhood hepatocellular carcinoma, metastatic head and neck squamous cell carcinomas, gastric cancers, breast cancer, colorectal cancer, cervical cancer, lung cancer, nasopharyngeal
10 cancer, pancreatic cancer, glioblastoma and sarcomas.

The compounds of this invention may be administered to mammals, preferably humans, either alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers, excipients or diluents, in a pharmaceutical composition, according to standard pharmaceutical practice. The compounds can be administered orally or parenterally, including the intravenous, intramuscular,
15 intraperitoneal, subcutaneous, rectal and topical routes of administration.

The pharmaceutical compositions containing the active ingredient may be in a form suitable for oral use, for example, as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art
20 for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be
25 for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, microcrystalline cellulose, sodium crosscarmellose, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example starch, gelatin, polyvinyl-pyrrolidone or acacia, and lubricating agents, for example, magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by
30 known techniques to mask the unpleasant taste of the drug or delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a water soluble taste masking material such as hydroxypropyl-methylcellulose or hydroxypropylcellulose, or a time delay material such as ethyl cellulose, cellulose acetate butyrate may be employed.

35 Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed

with water soluble carrier such as polyethyleneglycol or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Aqueous suspensions contain the active material in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are suspending agents, for example sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents may be a naturally-occurring phosphatide, for example lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives, for example ethyl, or n-propyl p-hydroxybenzoate, one or more coloring agents, one or more flavoring agents, and one or more sweetening agents, such as sucrose, saccharin or aspartame.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil, for example arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set forth above, and flavoring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as butylated hydroxyanisol or alpha-tocopherol.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example sweetening, flavoring and coloring agents, may also be present. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of an oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, for example olive oil or arachis oil, or a mineral oil, for example liquid paraffin or mixtures of these. Suitable emulsifying agents may be naturally occurring phosphatides, for example soy bean lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example sorbitan monooleate, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavoring agents, preservatives and antioxidants.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, a preservative, flavoring and coloring agents and antioxidant.

The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous solutions. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution.

The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable oil-in-water microemulsion where the active ingredient is dissolved in the oily phase. For example, the active ingredient may be first dissolved in a mixture of soybean oil and lecithin. The oil solution then introduced into a water and glycerol mixture and processed to form a microemulsion.

The injectable solutions or microemulsions may be introduced into a patient's blood stream by local bolus injection. Alternatively, it may be advantageous to administer the solution or microemulsion in such a way as to maintain a constant circulating concentration of the instant compound. In order to maintain such a constant concentration, a continuous intravenous delivery device may be utilized. An example of such a device is the Deltec CADD-PLUS™ model 5400 intravenous pump.

The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleagenous suspension for intramuscular and subcutaneous administration. This suspension may be formulated according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents which have been mentioned above. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butane diol. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

Compounds of Formula I may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter, glycerinated gelatin, hydrogenated vegetable oils, mixtures of polyethylene glycols of various molecular weights and fatty acid esters of polyethylene glycol.

For topical use, creams, ointments, jellies, solutions or suspensions, etc., containing the compound of Formula I are employed. (For purposes of this application, topical application shall include mouth washes and gargles.)

The compounds for the present invention can be administered in intranasal form via topical use of suitable intranasal vehicles and delivery devices, or via transdermal routes, using those forms of transdermal skin patches well known to those of ordinary skill in the art. To be administered in the form of a transdermal delivery system, the dosage administration will,

129

of course, be continuous rather than intermittent throughout the dosage regimen. Compounds of the present invention may also be delivered as a suppository employing bases such as cocoa butter, glycerinated gelatin, hydrogenated vegetable oils, mixtures of polyethylene glycols of various molecular weights and fatty acid esters of polyethylene glycol.

5 The dosage regimen utilizing the compounds of the instant invention can be selected in accordance with a variety of factors including type, species, age, weight, sex and the type of cancer being treated; the severity (i.e., stage) of the cancer to be treated; the route of administration; the renal and hepatic function of the patient; and the particular compound or salt thereof employed. An ordinarily skilled physician or veterinarian can readily determine and
10 prescribe the effective amount of the drug required to treat, for example, to prevent, inhibit (fully or partially) or arrest the progress of the disease.

 In one exemplary application, a suitable amount of compound is administered to a mammal undergoing treatment for cancer. Administration occurs in an amount between about 0.1 mg/kg of body weight to about 60 mg/kg of body weight per day, preferably of between 0.5
15 mg/kg of body weight to about 40 mg/kg of body weight per day.

 In a further example, compounds of the instant invention can be administered in a total daily dose of up to 1000 mg. Compounds of the instant invention can be administered once daily (QD), or divided into multiple daily doses such as twice daily (BID), and three times daily (TID). Compounds of the instant invention can be administered at a total daily dosage of up to
20 1000 mg, e.g., 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg or 1000 mg, which can be administered in one daily dose or can be divided into multiple daily doses as described above.

 In addition, the administration can be continuous, i.e., every day, or intermittently. The terms "intermittent" or "intermittently" as used herein means stopping and starting at either regular or irregular intervals. For example, intermittent administration of a
25 compound of the instant invention may be administration one to six days per week or it may mean administration in cycles (e.g. daily administration for two to eight consecutive weeks, then a rest period with no administration for up to one week) or it may mean administration on alternate days.

 In addition, the compounds of the instant invention may be administered according to any of the schedules described above, consecutively for a few weeks, followed by a rest period. For example, the compounds of the instant invention may be administered according to any one of the schedules described above from two to eight weeks, followed by a rest period of one week, or twice daily at a dose of 100 - 500 mg for three to five days a week. In another particular embodiment, the compounds of the instant invention may be administered three times
30 daily for two consecutive weeks, followed by one week of rest.

 The instant compounds are also useful in combination with known therapeutic agents and anti-cancer agents. For example, instant compounds are useful in combination with known anti-cancer agents. Combinations of the presently disclosed compounds with other anti-

50

cancer or chemotherapeutic agents are within the scope of the invention. Examples of such agents can be found in *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. A person of ordinary skill in the art would be able to discern which combinations of agents would be useful based on the particular characteristics of the drugs and the cancer involved. Such anti-cancer agents include, but are not limited to, the following: estrogen receptor modulators, androgen receptor modulators, retinoid receptor modulators, cytotoxic/cytostatic agents, antiproliferative agents, prenyl-protein transferase inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors and other angiogenesis inhibitors, inhibitors of cell proliferation and survival signaling, apoptosis inducing agents and agents that interfere with cell cycle checkpoints. The instant compounds are particularly useful when co-administered with radiation therapy.

In an embodiment, the instant compounds are also useful in combination with known anti-cancer agents including the following: estrogen receptor modulators, androgen receptor modulators, retinoid receptor modulators, cytotoxic agents, antiproliferative agents, prenyl-protein transferase inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors, HIV protease inhibitors, reverse transcriptase inhibitors, and other angiogenesis inhibitors.

"Estrogen receptor modulators" refers to compounds that interfere with or inhibit the binding of estrogen to the receptor, regardless of mechanism. Examples of estrogen receptor modulators include, but are not limited to, tamoxifen, raloxifene, idoxifene, LY353381, LY117081, toremifene, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl)]-phenyl-2,2-dimethylpropanoate, 4,4'-dihydroxybenzophenone-2,4-dinitrophenyl-hydrazone, and SH646.

"Androgen receptor modulators" refers to compounds which interfere or inhibit the binding of androgens to the receptor, regardless of mechanism. Examples of androgen receptor modulators include finasteride and other 5 α -reductase inhibitors, nilutamide, flutamide, bicalutamide, liarozole, and abiraterone acetate.

"Retinoid receptor modulators" refers to compounds which interfere or inhibit the binding of retinoids to the receptor, regardless of mechanism. Examples of such retinoid receptor modulators include bexarotene, tretinoin, 13-cis-retinoic acid, 9-cis-retinoic acid, α -difluoromethylornithine, ILX23-7553, trans-N-(4'-hydroxyphenyl) retinamide, and N-4-carboxyphenyl retinamide.

"Cytotoxic/cytostatic agents" refer to compounds which cause cell death or inhibit cell proliferation primarily by interfering directly with the cell's functioning or inhibit or interfere with cell mytosis, including alkylating agents, tumor necrosis factors, intercalators, hypoxia activatable compounds, microtubule inhibitors/microtubule-stabilizing agents, inhibitors of mitotic kinesins, inhibitors of histone deacetylase, inhibitors of kinases involved in mitotic progression, antimetabolites; biological response modifiers; hormonal/anti-hormonal therapeutic

51

agents, haematopoietic growth factors, monoclonal antibody targeted therapeutic agents, topoisomerase inhibitors, proteasome inhibitors and ubiquitin ligase inhibitors.

Examples of cytotoxic agents include, but are not limited to, sertenef, cachectin, ifosfamide, tasonermin, lonidamine, carboplatin, altretamine, prednimustine, dibromodulcitol, ranimustine, fotemustine, nedaplatin, oxaliplatin, temozolomide, heptaplatin, estramustine, improsulfan tosilate, trofosfamide, nimustine, dibrospidium chloride, pumitepa, lobaplatin, satraplatin, proflomycin, cisplatin, irifolven, dexifosfamide, cis-aminedichloro(2-methylpyridine)platinum, benzylguanine, glufosfamide, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexane-1,6-diamine)-mu-[diamine-platinum(II)]bis[diamine(chloro)platinum (II)]tetrachloride, diarizidinylspermine, arsenic trioxide, 1-(11-dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthine, zorubicin, idarubicin, daunorubicin, bisantrene, mitoxantrone, pirarubicin, pinafide, valrubicin, amrubicin, antineoplaston, 3'-deamino-3'-morpholino-13-deoxy-10-hydroxycarminomycin, annamycin, galarubicin, elinafide, MEN10755, and 4-demethoxy-3-deamino-3-aziridinyl-4-methylsulphonyl-daunorubicin (see WO 00/50032).

An example of a hypoxia activatable compound is tirapazamine.

Examples of proteasome inhibitors include but are not limited to lactacystin and bortezomib.

Examples of microtubule inhibitors/microtubule-stabilising agents include paclitaxel, vindesine sulfate, 3',4'-didehydro-4'-deoxy-8'-norvincal leukoblastine, docetaxol, rhizoxin, dolastatin, mivobulin isethionate, auristatin, cemadotin, RPR109881, BMS184476, vinflunine, cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-methoxyphenyl) benzene sulfonamide, anhydrovinblastine, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-proline-t-butylamide, TDX258, the epothilones (see for example U.S. Pat. Nos. 6,284,781 and 6,288,237) and BMS188797.

Some examples of topoisomerase inhibitors are topotecan, hycaptamine, irinotecan, rubitecan, 6-ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzylidene-chartreusin, 9-methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrzolo[3,4,5-kl]acridine-2-(6H) propanamine, 1-amino-9-ethyl-5-fluoro-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinoline-10,13(9H,15H)dione, lurtotecan, 7-[2-(N-isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etoposide phosphate, teniposide, sobuzoxane, 2'-dimethylamino-2'-deoxy-etoposide, GL331, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carboxamide, asulacrine, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-one, 2,3-(methylenedioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]-phenanthridinium, 6,9-bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isoguinoline-5,10-dione, 5-(3-aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-one, N-[1-[2(diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamide, N-(2-

52

(dimethylamino)ethyl)acridine-4-carboxamide, 6-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c] quinolin-7-one, and dimesna.

Examples of inhibitors of mitotic kinesins, and in particular the human mitotic kinesin KSP, are described in PCT Publications WO 01/30768, WO 01/98278, WO 03/050,064, WO 03/050,122, WO 03/049,527, WO 03/049,679, WO 03/049,678, WO04/039774, WO03/079973, WO03/099211, WO03/105855, WO03/106417, WO04/037171, WO04/058148, WO04/058700, WO04/126699, WO05/018638, WO05/019206, WO05/019205, WO05/018547, WO05/017190, US2005/0176776.. In an embodiment inhibitors of mitotic kinesins include, but are not limited to inhibitors of KSP, inhibitors of MKLP1, inhibitors of CENP-E, inhibitors of MCAK, inhibitors of Kif14, inhibitors of Mphosph1 and inhibitors of Rab6-KIFL.

Examples of "histone deacetylase inhibitors" include, but are not limited to, SAHA, TSA, oxamflatin, PXD101, MG98, valproic acid and scriptaid. Further reference to other histone deacetylase inhibitors may be found in the following manuscript; Miller, T.A. et al. J. Med. Chem. 46(24):5097-5116 (2003).

"Inhibitors of kinases involved in mitotic progression" include, but are not limited to, inhibitors of aurora kinase, inhibitors of Polo-like kinases (PLK) (in particular inhibitors of PLK-1), inhibitors of bub-1 and inhibitors of bub-R1.

"Antiproliferative agents" includes antisense RNA and DNA oligonucleotides such as G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, and INX3001, and antimetabolites such as enocitabine, carmofur, tegafur, pentostatin, doxifluridine, trimetrexate, fludarabine, capecitabine, galocitabine, cytarabine ocfosfate, fosteabine sodium hydrate, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurin, decitabine, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabine, 2'-deoxy-2'-methylidenecytidine, 2'-fluoromethylene-2'-deoxycytidine, N-[5-(2,3-dihydro-benzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorophenyl)urea, N6-[4-deoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenine, apidine, ecteinascidin, troxacitabine, 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutamic acid, aminopterin, 5-flurouracil, alanosine, 11-acetyl-8-(carbamoxyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yl acetic acid ester, swainsonine, lometrexol, dexrazoxane, methioninase, 2'-cyano-2'-deoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-arabino furanosyl cytosine and 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone.

Examples of monoclonal antibody targeted therapeutic agents include those therapeutic agents which have cytotoxic agents or radioisotopes attached to a cancer cell specific or target cell specific monoclonal antibody. Examples include Bexxar.

"HMG-CoA reductase inhibitors" refers to inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase. Examples of HMG-CoA reductase inhibitors that may be used include but are not limited to lovastatin (MEVACOR®; see U.S. Pat. Nos. 4,231,938, 4,294,926 and 4,319,039), simvastatin (ZOCOR®; see U.S. Pat. Nos. 4,444,784, 4,820,850 and 4,916,239), pravastatin (PRAVACHOL®; see U.S. Pat. Nos. 4,346,227, 4,537,859, 4,410,629, 5,030,447

and 5,180,589), fluvastatin (LESCOL®; see U.S. Pat. Nos. 5,354,772, 4,911,165, 4,929,437, 5,189,164, 5,118,853, 5,290,946 and 5,356,896) and atorvastatin (LIPITOR®; see U.S. Pat. Nos. 5,273,995; 4,681,893, 5,489,691 and 5,342,952). The structural formulas of these and additional HMG-CoA reductase inhibitors that may be used in the instant methods are described at page 87 of M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", *Chemistry & Industry*, pp. 85-89 (5 February 1996) and US Patent Nos. 4,782,084 and 4,885,314. The term HMG-CoA reductase inhibitor as used herein includes all pharmaceutically acceptable lactone and open-acid forms (i.e., where the lactone ring is opened to form the free acid) as well as salt and ester forms of compounds which have HMG-CoA reductase inhibitory activity, and therefor the use of such salts, esters, open-acid and lactone forms is included within the scope of this invention.

"Prenyl-protein transferase inhibitor" refers to a compound which inhibits any one or any combination of the prenyl-protein transferase enzymes, including farnesyl-protein transferase (FPTase), geranylgeranyl-protein transferase type I (GGPTase-I), and geranylgeranyl-protein transferase type-II (GGPTase-II, also called Rab GGPTase).

Examples of prenyl-protein transferase inhibitors can be found in the following publications and patents: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, U.S. Pat. No. 5,420,245, U.S. Pat. No. 5,523,430, U.S. Pat. No. 5,532,359, U.S. Pat. No. 5,510,510, U.S. Pat. No. 5,589,485, U.S. Pat. No. 5,602,098, European Patent Publ. 0 618 221, European Patent Publ. 0 675 112, European Patent Publ. 0 604 181, European Patent Publ. 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, U.S. Pat. No. 5,661,152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, U.S. Pat. No. 5,571,792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, and U.S. Pat. No. 5,532,359. For an example of the role of a prenyl-protein transferase inhibitor on angiogenesis see *European J. of Cancer*, Vol. 35, No. 9, pp.1394-1401 (1999).

"Angiogenesis inhibitors" refers to compounds that inhibit the formation of new blood vessels, regardless of mechanism. Examples of angiogenesis inhibitors include, but are not limited to, tyrosine kinase inhibitors, such as inhibitors of the tyrosine kinase receptors Flt-1 (VEGFR1) and Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibitors of epidermal-derived, fibroblast-derived, or platelet derived growth factors, MMP (matrix metalloprotease) inhibitors, integrin blockers, interferon- α , interleukin-12, pentosan polysulfate, cyclooxygenase inhibitors, including nonsteroidal anti-inflammatories (NSAIDs) like aspirin and ibuprofen as well as selective

54

cyclooxygenase-2 inhibitors like celecoxib and rofecoxib (*PNAS*, Vol. 89, p. 7384 (1992); *JNCI*, Vol. 69, p. 475 (1982); *Arch. Ophthalmol.*, Vol. 108, p. 573 (1990); *Anat. Rec.*, Vol. 238, p. 68 (1994); *FEBS Letters*, Vol. 372, p. 83 (1995); *Clin. Orthop.* Vol. 313, p. 76 (1995); *J. Mol. Endocrinol.*, Vol. 16, p. 107 (1996); *Jpn. J. Pharmacol.*, Vol. 75, p. 105 (1997); *Cancer Res.*, Vol. 57, p. 1625 (1997); *Cell*, Vol. 93, p. 705 (1998); *Intl. J. Mol. Med.*, Vol. 2, p. 715 (1998); *J. Biol. Chem.*, Vol. 274, p. 9116 (1999)), steroidal anti-inflammatories (such as corticosteroids, mineralocorticoids, dexamethasone, prednisone, prednisolone, methylpred, betamethasone), carboxyamidotriazole, combretastatin A-4, squalamine, 6-O-chloroacetyl-carbonyl-fumagillol, thalidomide, angiostatin, troponin-1, angiotensin II antagonists (see Fernandez et al., *J. Lab. Clin. Med.* 105:141-145 (1985)), and antibodies to VEGF (see, *Nature Biotechnology*, Vol. 17, pp. 963-968 (October 1999); Kim et al., *Nature*, 362, 841-844 (1993); WO 00/44777; and WO 00/61186).

Other therapeutic agents that modulate or inhibit angiogenesis and may also be used in combination with the compounds of the instant invention include agents that modulate or inhibit the coagulation and fibrinolysis systems (see review in *Clin. Chem. La. Med.* 38:679-692 (2000)). Examples of such agents that modulate or inhibit the coagulation and fibrinolysis pathways include, but are not limited to, heparin (see *Thromb. Haemost.* 80:10-23 (1998)), low molecular weight heparins and carboxypeptidase U inhibitors (also known as inhibitors of active thrombin activatable fibrinolysis inhibitor [TAFIa]) (see *Thrombosis Res.* 101:329-354 (2001)). TAFIa inhibitors have been described in PCT Publication WO 03/013,526 and U.S. Ser. No. 60/349,925 (filed January 18, 2002).

"Agents that interfere with cell cycle checkpoints" refer to compounds that inhibit protein kinases that transduce cell cycle checkpoint signals, thereby sensitizing the cancer cell to DNA damaging agents. Such agents include inhibitors of ATR, ATM, the Chk1 and Chk2 kinases and cdk and cdc kinase inhibitors and are specifically exemplified by 7-hydroxystaurosporin, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) and BMS-387032.

"Agents that interfere with receptor tyrosine kinases (RTKs)" refer to compounds that inhibit RTKs and therefore mechanisms involved in oncogenesis and tumor progression. Such agents include inhibitors of c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 and c-Met. Further agents include inhibitors of RTKs as described by Bume-Jensen and Hunter, *Nature*, 411:355-365, 2001.

"Inhibitors of cell proliferation and survival signaling pathway" refer to pharmaceutical agents that inhibit cell surface receptors and signal transduction cascades downstream of those surface receptors. Such agents include inhibitors of inhibitors of EGFR (for example gefitinib and erlotinib), inhibitors of ERB-2 (for example trastuzumab), inhibitors of IGFR, inhibitors of cytokine receptors, inhibitors of MET, inhibitors of PI3K (for example LY294002), serine/threonine kinases (including but not limited to inhibitors of Akt such as described in WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO

5

03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344), inhibitors of Raf kinase (for example BAY-43-9006), inhibitors of MEK (for example CI-1040 and PD-098059) and inhibitors of mTOR (for example Wyeth CCI-779). Such agents include small molecule inhibitor compounds and antibody antagonists.

"Apoptosis inducing agents" include activators of TNF receptor family members (including the TRAIL receptors).

The invention also encompasses combinations with NSAID's which are selective COX-2 inhibitors. For purposes of this specification NSAID's which are selective inhibitors of COX-2 are defined as those which possess a specificity for inhibiting COX-2 over COX-1 of at least 100 fold as measured by the ratio of IC₅₀ for COX-2 over IC₅₀ for COX-1 evaluated by cell or microsomal assays. Such compounds include, but are not limited to those disclosed in U.S. Pat. 5,474,995, U.S. Pat. 5,861,419, U.S. Pat. 6,001,843, U.S. Pat. 6,020,343, U.S. Pat. 5,409,944, U.S. Pat. 5,436,265, U.S. Pat. 5,536,752, U.S. Pat. 5,550,142, U.S. Pat. 5,604,260, U.S. 5,698,584, U.S. Pat. 5,710,140, WO 94/15932, U.S. Pat. 5,344,991, U.S. Pat. 5,134,142, U.S. Pat. 5,380,738, U.S. Pat. 5,393,790, U.S. Pat. 5,466,823, U.S. Pat. 5,633,272, and U.S. Pat. 5,932,598, all of which are hereby incorporated by reference.

Inhibitors of COX-2 that are particularly useful in the instant method of treatment are: 3-phenyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone; and 5-chloro-3-(4-methylsulfonyl)-phenyl-2-(2-methyl-5-pyridinyl)pyridine; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Compounds that have been described as specific inhibitors of COX-2 and are therefore useful in the present invention include, but are not limited to: parecoxib, CELEBREX[®] and BEXTRA[®] or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Other examples of angiogenesis inhibitors include, but are not limited to, endostatin, ukrajin, ranpirnase, IM862, 5-methoxy-4-[2-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)oxiranyl]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-yl(chloroacetyl)carbamate, acetyldinanaline, 5-amino-1-[[3,5-dichloro-4-(4-chlorobenzoyl)-phenyl]methyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide, CM101, squalamine, combretastatin, RPI4610, NX31838, sulfated mannopentose phosphate, 7,7-(carbonyl-bis[imino-N-methyl-4,2-pyrrolocarbonylimino[N-methyl-4,2-pyrrole]-carbonylimino]-bis-(1,3-naphthalene disulfonate), and 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone (SU5416).

As used above, "integrin blockers" refers to compounds which selectively antagonize, inhibit or counteract binding of a physiological ligand to the $\alpha_v\beta_3$ integrin, to compounds which selectively antagonize, inhibit or counteract binding of a physiological ligand to the $\alpha_v\beta_5$ integrin, to compounds which antagonize, inhibit or counteract binding of a physiological ligand to both the $\alpha_v\beta_3$ integrin and the $\alpha_v\beta_5$ integrin, and to compounds which antagonize, inhibit or counteract the activity of the particular integrin(s) expressed on capillary endothelial cells. The term also refers to antagonists of the $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$,

46

$\alpha_6\beta_1$ and $\alpha_6\beta_4$ integrins. The term also refers to antagonists of any combination of $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ and $\alpha_6\beta_4$ integrins.

Some specific examples of tyrosine kinase inhibitors include N-(trifluoromethylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamide, 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidenyl]indolin-2-one, 17-(allylamino)-17-demethoxygeldanamycin, 4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)-7-methoxy-6-[3-(4-morpholinyl)propoxy]quinazoline, N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahydro-10-(hydroxymethyl)-10-hydroxy-9-methyl-9,12-epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-one, SH268, genistein, imatinib (STI571), CEP2563, 4-(3-chlorophenylamino)-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinemethane sulfonate, 4-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)amino-6,7-dimethoxyquinazoline, 4-(4'-hydroxyphenyl)amino-6,7-dimethoxyquinazoline, SU6668, STI571A, N-4-chlorophenyl-4-(4-pyridylmethyl)-1-phthalazinamine, and EMD121974.

Combinations with compounds other than anti-cancer compounds are also encompassed in the instant methods. For example, combinations of the instantly claimed compounds with PPAR- γ (i.e., PPAR-gamma) agonists and PPAR- δ (i.e., PPAR-delta) agonists are useful in the treatment of certain malignancies. PPAR- γ and PPAR- δ are the nuclear peroxisome proliferator-activated receptors γ and δ . The expression of PPAR- γ on endothelial cells and its involvement in angiogenesis has been reported in the literature (see *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31:909-913; *J. Biol. Chem.* 1999;274:9116-9121; *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* 2000; 41:2309-2317). More recently, PPAR- γ agonists have been shown to inhibit the angiogenic response to VEGF in vitro; both troglitazone and rosiglitazone maleate inhibit the development of retinal neovascularization in mice. (*Arch. Ophthalmol.* 2001; 119:709-717). Examples of PPAR- γ agonists and PPAR- γ/α agonists include, but are not limited to, thiazolidinediones (such as DRF2725, CS-011, troglitazone, rosiglitazone, and pioglitazone), fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, 2-[(5,7-dipropyl-3-trifluoromethyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxy]-2-methylpropionic acid (disclosed in USSN 09/782,856), and 2(R)-7-(3-(2-chloro-4-(4-fluorophenoxy)phenoxy)propoxy)-2-ethylchromane-2-carboxylic acid (disclosed in USSN 60/235,708 and 60/244,697).

Another embodiment of the instant invention is the use of the presently disclosed compounds in combination with gene therapy for the treatment of cancer. For an overview of genetic strategies to treating cancer see Hall et al (*Am J Hum Genet* 61:785-789, 1997) and Kufe et al (*Cancer Medicine*, 5th Ed, pp 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). Gene therapy can be used to deliver any tumor suppressing gene. Examples of such genes include, but are not limited to, p53, which can be delivered via recombinant virus-mediated gene transfer (see U.S. Pat. No. 6,069,134, for example), a uPA/uPAR antagonist ("Adenovirus-Mediated Delivery of a

uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice," *Gene Therapy*, August 1998;5(8):1105-13), and interferon gamma (*J Immunol* 2000;164:217-222).

The compounds of the instant invention may also be administered in combination with an inhibitor of inherent multidrug resistance (MDR), in particular MDR associated with high levels of expression of transporter proteins. Such MDR inhibitors include inhibitors of p-glycoprotein (P-gp), such as LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 and PSC833 (valsopodar).

A compound of the present invention may be employed in conjunction with anti-emetic agents to treat nausea or emesis, including acute, delayed, late-phase, and anticipatory emesis, which may result from the use of a compound of the present invention, alone or with radiation therapy. For the prevention or treatment of emesis, a compound of the present invention may be used in conjunction with other anti-emetic agents, especially neurokinin-1 receptor antagonists, 5HT3 receptor antagonists, such as ondansetron, granisetron, tropisetron, and zatisetron, GABAB receptor agonists, such as baclofen, a corticosteroid such as Decadron (dexamethasone), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten or others such as disclosed in U.S. Patent Nos. 2,789,118, 2,990,401, 3,048,581, 3,126,375, 3,929,768, 3,996,359, 3,928,326 and 3,749,712, an antidopaminergic, such as the phenothiazines (for example prochlorperazine, fluphenazine, thioridazine and mesoridazine), metoclopramide or dronabinol. In an embodiment, an anti-emesis agent selected from a neurokinin-1 receptor antagonist, a 5HT3 receptor antagonist and a corticosteroid is administered as an adjuvant for the treatment or prevention of emesis that may result upon administration of the instant compounds.

Neurokinin-1 receptor antagonists of use in conjunction with the compounds of the present invention are fully described, for example, in U.S. Pat. Nos. 5,162,339, 5,232,929, 5,242,930, 5,373,003, 5,387,595, 5,459,270, 5,494,926, 5,496,833, 5,637,699, 5,719,147; European Patent Publication Nos. EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 and 0 776 893; PCT International Patent Publication Nos. WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886,

SG

95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 and 97/21702; and in British Patent Publication Nos. 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169, and 2 302 689. The preparation of such compounds is fully described in the aforementioned patents and publications, which are incorporated herein by reference.

In an embodiment, the neurokinin-1 receptor antagonist for use in conjunction with the compounds of the present invention is selected from: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluoromethyl)-phenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorophenyl)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)methyl)morpholine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is described in U.S. Pat. No. 5,719,147.

A compound of the instant invention may also be useful for treating or preventing cancer, including bone cancer, in combination with bisphosphonates (understood to include bisphosphonates, diphosphonates, bisphosphonic acids and diphosphonic acids). Examples of bisphosphonates include but are not limited to: etidronate (Didronel), pamidronate (Aredia), alendronate (Fosamax), risedronate (Actonel), zoledronate (Zometa), ibandronate (Boniva), incadronate or cimadronate, clodronate, EB-1053, minodronate, neridronate, piridronate and tiludronate including any and all pharmaceutically acceptable salts, derivatives, hydrates and mixtures thereof.

A compound of the instant invention may also be administered with an agent useful in the treatment of anemia. Such an anemia treatment agent is, for example, a continuous erythropoiesis receptor activator (such as epoetin alfa).

A compound of the instant invention may also be administered with an agent useful in the treatment of neutropenia. Such a neutropenia treatment agent is, for example, a hematopoietic growth factor which regulates the production and function of neutrophils such as a human granulocyte colony stimulating factor, (G-CSF). Examples of a G-CSF include filgrastim.

A compound of the instant invention may also be administered with an immunologic-enhancing drug, such as levamisole, isoprinosine and Zadaxin.

A compound of the instant invention may also be useful for treating or preventing cancer, including bone cancer, in combination with bisphosphonates (understood to include bisphosphonates, diphosphonates, bisphosphonic acids and diphosphonic acids). Examples of bisphosphonates include but are not limited to: etidronate (Didronel), pamidronate (Aredia), alendronate (Fosamax), risedronate (Actonel), zoledronate (Zometa), ibandronate (Boniva), incadronate or cimadronate, clodronate, EB-1053, minodronate, neridronate, piridronate and

sd

tiludronate including any and all pharmaceutically acceptable salts, derivatives, hydrates and mixtures thereof.

A compound of the instant invention may also be useful for treating or preventing breast cancer in combination with aromatase inhibitors. Examples of aromatase inhibitors include but are not limited to: anastrozole, letrozole and exemestane.

A compound of the instant invention may also be useful for treating or preventing cancer in combination with siRNA therapeutics.

The compounds of the instant invention may also be administered in combination with γ -secretase inhibitors and/or inhibitors of NOTCH signaling. Such inhibitors include compounds described in WO 01/90084, WO 02/30912, WO 01/70677, WO 03/013506, WO 02/36555, WO 03/093252, WO 03/093264, WO 03/093251, WO 03/093253, WO 2004/039800, WO 2004/039370, WO 2005/030731, WO 2005/014553, USSN 10/957,251, WO 2004/089911, WO 02/081435, WO 02/081433, WO 03/018543, WO 2004/031137, WO 2004/031139, WO 2004/031138, WO 2004/101538, WO 2004/101539 and WO 02/47671 (including LY-450139).

A compound of the instant invention may also be useful for treating or preventing cancer in combination with PARP inhibitors.

A compound of the instant invention may also be useful for treating cancer in combination with the following therapeutic agents: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleukin (Prokine®); Aldesleukin (Proleukin®); Alemtuzumab (Campath®); alitretinoin (Panretin®); allopurinol (Zyloprim®); altretamine (Hexalen®); amifostine (Ethyl®); anastrozole (Arimidex®); arsenic trioxide (Trisenox®); asparaginase (Elspar®); azacitidine (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®); bexarotene capsules (Targretin®); bexarotene gel (Targretin®); bleomycin (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); busulfan intravenous (Busulfex®); busulfan oral (Myleran®); calusterone (Methosarb®); capecitabine (Xeloda®); carboplatin (Paraplatin®); carmustine (BCNU®, BiCNU®); carmustine (Gliadel®); carmustine with Polifeprosan 20 Implant (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); chlorambucil (Leukeran®); cisplatin (Platinol®); cladribine (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabine (Clolar®); cyclophosphamide (Cytosan®, Neosar®); cyclophosphamide (Cytosan Injection®); cyclophosphamide (Cytosan Tablet®); cytarabine (Cytosar-U®); cytarabine liposomal (DepoCyt®); dacarbazine (DTIC-Dome®); dactinomycin, actinomycin D (Cosmegen®); Darbepoetin alfa (Aranesp®); daunorubicin liposomal (DanuoXome®); daunorubicin, daunomycin (Daunorubicin®); daunorubicin, daunomycin (Cerubidine®); Denileukin diftitox (Ontak®); dexrazoxane (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorubicin (Adriamycin PFS®); doxorubicin (Adriamycin®, Rubex®); doxorubicin (Adriamycin PFS Injection®); doxorubicin liposomal (Doxil®); DROMOSTANOLONE PROPIONATE (DROMOSTANOLONE®); DROMOSTANOLONE PROPIONATE (MASTERONE INJECTION®); Elliott's B Solution (Elliott's B Solution®); epirubicin (Ellence®); Epoetin alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustine (Emcyt®); etoposide phosphate (Etopophos®); etoposide, VP-16 (Vepesid®);

60

exemestane (Aromasin®); Filgrastim (Neupogen®); floxuridine (intraarterial) (FUDR®);
 fludarabine (Fludara®); fluorouracil, 5-FU (Adriacil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib
 (Iressa®); gemcitabine (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®); goserelin acetate
 (Zoladex Implant®); goserelin acetate (Zoladex®); histrelin acetate (Histrelin implant®);
 5 hydroxyurea (Hydrea®); Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®); idarubicin (Idamycin®); ifosfamide
 (IFEX®); imatinib mesylate (Gleevec®); interferon alfa 2a (Roferon A®); Interferon alfa-2b
 (Intron A®); irinotecan (Camptosar®); lenalidomide (Revlimid®); letrozole (Femara®);
 leucovorin (Wellcovorin®, Leucovorin®); Leuprolide Acetate (Eligard®); levamisole
 (Ergamisol®); lomustine, CCNU (CeeBU®); mecllorethamine, nitrogen mustard (Mustargen®);
 10 megestrol acetate (Megace®); melphalan, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurine, 6-MP
 (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); methotrexate (Methotrexate®);
 methoxsalen (Uvadex®); mitomycin C (Mutamycin®); mitotane (Lysodren®); mitoxantrone
 (Novantrone®); nandrolone phenpropionate (Durabolin-50®); nelarabine (Arranon®);
 Nofetumomab (Verluma®); Oprelvekin (Neumega®); oxaliplatin (Eloxatin®); paclitaxel
 15 (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); paclitaxel protein-bound particles (Abraxane®); palifermin
 (Kepivance®); pamidronate (Aredia®); pegademase (Adagen (Pegademase Bovine)®);
 pegaspargase (Oncaspar®); Pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disodium (Alimta®);
 pentostatin (Nipent®); pipobroman (Vercyte®); plicamycin, mithramycin (Mithracin®);
 porfimer sodium (Photofrin®); procarbazine (Matulane®); quinacrine (Atabrine®); Rasburicase
 20 (Elitek®); Rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leukine®); Sargramostim (Prokine®);
 sorafenib (Nexavar®); streptozocin (Zanosar®); sunitinib maleate (Sutent®); talc (Sclerosol®);
 tamoxifen (Nolvadex®); temozolomide (Temodar®); teniposide, VM-26 (Vumon®);
 testolactone (Teslac®); thioguanine, 6-TG (Thioguanine®); thiotepa (Thioplex®); topotecan
 (Hycamtin®); toremifene (Fareston®); Tositumomab (Bexxar®); Tositumomab/I-131
 25 tositumomab (Bexxar®); Trastuzumab (Herceptin®); tretinoin, ATRA (Vesanoid®); Uracil
 Mustard (Uracil Mustard Capsules®); valrubicin (Valstar®); vinblastine (Velban®); vincristine
 (Oncovin®); vinorelbine (Navelbine®); and zoledronate (Zometa®).

Thus, the scope of the instant invention encompasses the use of the instantly
 claimed compounds in combination with a second compound selected from: an estrogen receptor
 30 modulator, an androgen receptor modulator, retinoid receptor modulator, a cytotoxic/cytostatic
 agent, an antiproliferative agent, a prenyl-protein transferase inhibitor, an HMG-CoA reductase
 inhibitor, an HIV protease inhibitor, a reverse transcriptase inhibitor, an angiogenesis inhibitor, a
 PPAR- γ agonist, a PPAR- δ agonist, an inhibitor of inherent multidrug resistance, an anti-emetic
 agent, an agent useful in the treatment of anemia, an agent useful in the treatment of neutropenia,
 35 an immunologic-enhancing drug, an inhibitor of cell proliferation and survival signaling, an
 apoptosis inducing agent, a bisphosphonate, an aromatase inhibitor, an siRNA therapeutic γ -
 secretase inhibitors, agents that interfere with receptor tyrosine kinases (RTKs), an agent that
 interferes with a cell cycle checkpoint and any of the therapeutic agents listed above.

61

Any one or more of the specific dosages and dosage schedules of the compounds of the instant invention, may also be applicable to any one or more of the therapeutic agents to be used in the combination treatment (hereinafter referred to as the "second therapeutic agent").

Moreover, the specific dosage and dosage schedule of this second therapeutic agent can further vary, and the optimal dose, dosing schedule and route of administration will be determined based upon the specific second therapeutic agent that is being used.

Of course, the route of administration of the compounds of the instant invention is independent of the route of administration of the second therapeutic agent. In an embodiment, the administration for a compound of the instant invention is oral administration. In another embodiment, the administration for a compound of the instant invention is intravenous administration. Thus, in accordance with these embodiments, a compound of the instant invention is administered orally or intravenously, and the second therapeutic agent can be administered orally, parenterally, intraperitoneally, intravenously, intraarterially, transdermally, sublingually, intramuscularly, rectally, transbuccally, intranasally, liposomally, via inhalation, vaginally, intraocularly, via local delivery by catheter or stent, subcutaneously, intraadiposally, intraarticularly, intrathecally, or in a slow release dosage form.

In addition, a compound of the instant invention and second therapeutic agent may be administered by the same mode of administration, i.e. both agents administered e.g. orally, by IV. However, it is also within the scope of the present invention to administer a compound of the instant invention by one mode of administration, e.g. oral, and to administer the second therapeutic agent by another mode of administration, e.g. IV or any other ones of the administration modes described hereinabove.

The first treatment procedure, administration of a compound of the instant invention, can take place prior to the second treatment procedure, i.e., the second therapeutic agent, after the treatment with the second therapeutic agent, at the same time as the treatment with the second therapeutic agent, or a combination thereof. For example, a total treatment period can be decided for a compound of the instant invention. The second therapeutic agent can be administered prior to onset of treatment with a compound of the instant invention or following treatment with a compound of the instant invention. In addition, anti-cancer treatment can be administered during the period of administration of a compound of the instant invention but does not need to occur over the entire treatment period of a compound of the instant invention.

The term "administration" and variants thereof (e.g., "administering" a compound) in reference to a compound of the invention means introducing the compound or a prodrug of the compound into the system of the animal in need of treatment. When a compound of the invention or prodrug thereof is provided in combination with one or more other active agents (e.g., a cytotoxic agent, etc.), "administration" and its variants are each understood to include concurrent and sequential introduction of the compound or prodrug thereof and other agents.

b2

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

5 The term "therapeutically effective amount" as used herein means that amount of active compound or pharmaceutical agent that elicits the biological or medicinal response in a tissue, system, animal or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician.

10 The term "treating cancer" or "treatment of cancer" refers to administration to a mammal afflicted with a cancerous condition and refers to an effect that alleviates the cancerous condition by killing the cancerous cells, but also to an effect that results in the inhibition of growth and/or metastasis of the cancer.

15 In an embodiment, the angiogenesis inhibitor to be used as the second compound is selected from a tyrosine kinase inhibitor, an inhibitor of epidermal-derived growth factor, an inhibitor of fibroblast-derived growth factor, an inhibitor of platelet derived growth factor, an MMP (matrix metalloprotease) inhibitor, an integrin blocker, interferon- α , interleukin-12, pentosan polysulfate, a cyclooxygenase inhibitor, carboxyamidotriazole, combretastatin A-4, squalamine, 6-O-chloroacetyl-carbonyl)-fumagillol, thalidomide, angiostatin, troponin-1, or an antibody to VEGF. In an embodiment, the estrogen receptor modulator is tamoxifen or
20 raloxifene.

 Also included in the scope of the claims is a method of treating cancer that comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I in combination with radiation therapy and/or in combination with a compound selected from: an estrogen receptor modulator, an androgen receptor modulator, retinoid receptor modulator, a
25 cytotoxic/cytostatic agent, an antiproliferative agent, a prenyl-protein transferase inhibitor, an HMG-CoA reductase inhibitor, an HIV protease inhibitor, a reverse transcriptase inhibitor, an angiogenesis inhibitor, a PPAR- γ agonist, a PPAR- δ agonist, an inhibitor of inherent multidrug resistance, an anti-emetic agent, an agent useful in the treatment of anemia, an agent useful in the treatment of neutropenia, an immunologic-enhancing drug, an inhibitor of cell proliferation and
30 survival signaling, an apoptosis inducing agent, a bisphosphonate, an aromatase inhibitor, an siRNA therapeutic and an agent that interferes with a cell cycle checkpoint.

 And yet another embodiment of the invention is a method of treating cancer that comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I in combination with paclitaxel or trastuzumab.

35 The invention further encompasses a method of treating or preventing cancer that comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I in combination with a COX-2 inhibitor.

The instant invention also includes a pharmaceutical composition useful for treating or preventing cancer that comprises a therapeutically effective amount of a compound of Formula I and a compound selected from: an estrogen receptor modulator, an androgen receptor modulator, a retinoid receptor modulator, a cytotoxic/cytostatic agent, an antiproliferative agent, a prenyl-protein transferase inhibitor, an HMG-CoA reductase inhibitor, an HIV protease inhibitor, a reverse transcriptase inhibitor, an angiogenesis inhibitor, a PPAR- γ agonist, a PPAR- δ agonist; an inhibitor of cell proliferation and survival signaling, a bisphosphonate, an aromatase inhibitor, an siRNA therapeutic and an agent that interferes with a cell cycle checkpoint.

Further included within the scope of the invention is a method of treating or preventing a disease in which angiogenesis is implicated, which is comprised of administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention. Other inhibitors of MET may also be administered for this method of treatment. Ocular neovascular diseases, which may result in certain forms of blindness, are examples of conditions where much of the resulting tissue damage can be attributed to aberrant infiltration of blood vessels in the eye. The undesirable infiltration can be triggered by ischemic retinopathy, such as that resulting from diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, retinal vein occlusions, etc., or by degenerative diseases, such as the choroidal neovascularization observed in age-related macular degeneration. Inhibiting the growth of blood vessels by administration of the present compounds would therefore prevent the infiltration of blood vessels and prevent or treat diseases where angiogenesis is implicated, such as ocular diseases like retinal vascularization, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, and the like.

Routes of systemic administration of the compounds of the present invention described above may be utilized in the treatment of such ocular neovascular diseases. Other routes of ocular administration may also be employed, such as topical, periocular, intravitreal and the like. Intravitreal implants coated with a drug:polymer matrix may also be employed.

Ophthalmic pharmaceutical compositions that are adapted for topical administration to the eye may be in the form of solutions, suspensions, ointments, creams or as a solid insert. Ophthalmic formulations of this compound may contain from 0.01 ppm to 1% and especially 0.1 ppm to 1% of medicament. For a single dose, from between 0.01 to 5000 ng, preferably 0.1 to 500 ng, and especially 1 to 100 ng of the compound can be applied to the human eye. Formulations useful for intravitreal administration are similar to saline solutions described previously for intravenous administration.

These and other aspects of the invention will be apparent from the teachings contained herein.

ASSAYS

The compounds of the instant invention described in the Examples were tested by the assays described below and were found to have MET inhibitory activity. Other assays are

69

known in the literature and could be readily performed by those of skill in the art (see, for example, U.S. Patent Application Publications US 2005/0075340 A1, April 7, 2005, pages 18-19; and PCT Publication WO 2005/028475, March 31, 2005, pages 236-248).

5 I. In vitro kinase assays

Recombinant GST-tagged cytosolic domains of human c-Met and other receptor tyrosine kinases including mouse c-Met, human Ron, KDR, IGFR, EGFR, FGFR, Mer, TrkA and Tie2 are used to determine whether the compounds of the instant invention modulate the enzymatic activities of these kinases.

10 Soluble recombinant GST-tagged cytosolic domains of c-Met and other receptor tyrosine kinases are expressed in a baculovirus system (Pharmingen) according to a protocol recommended by the manufacturer. The c-DNA encoding each cytosolic domain is subcloned into a baculovirus expression vector (pGcGHLT-A, B or C, Pharmingen) containing an in frame 6x histidine tag and a GST tag. The resulting plasmid construct and BaculoGold baculovirus
15 DNA (Pharmingen) are used to co-transfect Sf9 or Sf21 insect cells. After confirming expression of GST-tagged kinase fusion, a high titer recombinant baculovirus stock is produced, expression conditions are optimized, and a scaled up expression of rat KDR-GST fusion is performed. The fusion kinase is then purified from the insect cell lysate by affinity chromatography using glutathione agarose (Pharmingen). The purified protein is dialyzed
20 against 50% glycerol, 2 mM DTT, 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) and stored at -20°C. The protein concentrations of the fusion proteins are determined using Coomassie Plus Protein Assay (Pierce) with BSA as standard.

The kinase activities of c-Met and other kinases are measured using a modified version of the homogeneous time-resolved tyrosine kinase assay described by Park et al. (1999, *Anal. Biochem.* 269:94-104).

25 The procedure for determining the potency of a compound to inhibit c-Met kinase comprises the following steps:

1. Prepare 3-fold serial diluted compound solutions in 100% dimethyl sulfoxide (DMSO) at 20X of the desired final concentrations in a 96 well plate.
- 30 2. Prepare a master reaction mix containing 6.67 mM MgCl₂, 133.3 mM NaCl, 66.7 mM Tris-HCl (pH 7.4), 0.13 mg/ml BSA, 2.67 mM dithiothreitol, 0.27 nM recombinant c-Met and 666.7 nM biotinylated synthetic peptide substrate (biotin-ahx-EQEDEPEGDYFEWLE-CONH₂) (SEQ.ID.NO.:1).
- 35 3. In a black assay plate, add 2.5 µl of compound solution (or DMSO) and 37.5 µl of master reaction mix per well. Initiate the kinase reaction by adding 10 µl of 0.25 mM MgATP per well. Allow the reactions to proceed for 80 min at room temperature. The final conditions for the reaction are 0.2 nM c-Met, 0.5 µM substrate, 50 µM

65

MgATP, 5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 2 mM DTT, 0.1 mg/ml BSA, 50 mM Tris (pH 7.4) and 5% DMSO.

4. Stop the kinase reaction with 50 μ l of Stop/Detection buffer containing 10 mM EDTA, 25 mM HEPES, 0.1% TRITON X-100, 0.126 μ g/ml Eu-chelate labeled anti-phosphotyrosine antibody PY20 (cat. # AD0067, PerkinElmer) and 45 μ g/ml Streptavidin-allophycocyanin conjugate (cat. # PJ25S, Prozyme).
5. Read HTRF signals on a Victor reader (PerkinElmer) in HTRF mode after 60 min.
6. IC₅₀ is determined by fitting the observed relationship between compound concentration and HTRF signal with a 4-parameter logistic equation.

Essentially the same procedure was used to determine the potency of compounds to inhibit mouse c-Met, human Ron, KDR, IGFR, EGFR, FGFR, Mer, TrkA and Tie2 except that the concentration of enzyme varied in individual assays (0.2 nM mouse c-Met; 2.5 nM Ron, 8 nM KDR; 0.24 nM IGFR; 0.24 nM EGFR; 0.14 nM FGFR; 16 nM Mer; 8 nM TrkA; 8 nM Tie2).

The compound of the instant invention may be tested in the assay above and inhibitory activity may be determined. The compounds 2-4, 3-1 to 3-26, 4-1, 4-2, 5-5, 6-1 to 6-76, 7-1 and 8-2 in the Examples were tested in the above assay and found to have an IC₅₀ $\leq$ 50 μ M.

II. Cell based-c-Met autophosphorylation assay

A sandwich ELISA assay is used to assess MET autophosphorylation in MKN45 gastric cancer cells, in which MET is constitutively activated. Briefly a monolayer of cells was pre-treated with compounds or the vehicle and then lysed. The MET in a cell lysate was captured by an anti-MET antibody immobilized on a plastic surface. A generic anti-phosphotyrosine antibody or one of several specific anti-phospho-MET antibodies is then allowed to bind captured MET and is detected using HRP-conjugated secondary antibody. The procedure for determining the potency of a compound to inhibit MET autophosphorylation in MKN45 cells comprises the following steps:

Day 1

1. Coat a 96-well ELISA plate overnight at 4°C with 100 μ l/well of 1 μ g/ml capture antibody solution (Af276, R&D).
2. Seed a separate 96-well culture plate with MKN45 cells at 90,000 cells/well in 0.1 ml of growth media (RPMI 1640, 10% FBS, 100 μ g/mL Pen-Strep, 100 μ g/mL L-glutamine, and 10mM HEPES) and culture overnight at 37°C/5% CO₂ to 80-90% confluence.

Day 2

1. Wash the ELISA plate 4 X with 200 μ l/well of wash buffer (TBST + 0.25% BSA). Incubate the ELISA plate with 200 μ l/well of blocking buffer (TBST + 1.5% BSA) for 3-5 hrs at RT.

56

2. Prepare a half-log dilution series of 200X compound in DMSO. Dilute the series to 10X with assay media (RPMI 1640, 10% FBS, and 10mM HEPES).
3. Add 10X compound solutions (11 μ l/well) to the culture plate containing MKN45 cells. Incubate the plate at 37°C/5% CO₂ for 60 min.
- 5 4. Lyse the cells with 100 μ l/well of lysis buffer (30 mM Tris, pH 7.5, 5 mM EDTA, 50 mM NaCl, 30 mM sodium pyrophosphate, 50 mM NaF, 0.5 mM Na₃VO₄, 0.25 mM potassium bisperoxo(1,10-phenanthroline)-oxovanadate, 0.5% NP40, 1% Triton X-100, 10% glycerol, and a protease inhibitor cocktail) at 4°C for 90 min.
- 10 5. Remove blocking buffer from the ELISA plate, wash the plate 4X with 200 μ l/well of wash buffer. Transfer 90 μ l/well of MKN45 cell lysate from the culture plate to the ELISA plate. Incubate sealed assay plate at 4°C with gentle shaking overnight.

Day 3

1. Wash the ELISA plates 4 times with 200 μ l/well wash buffer.
- 15 2. Incubate with 100 μ l/well primary detection antibody (1 μ g/ml in TBST + 1% BSA) for 1.5 hours at ambient temperature. The following primary antibodies have been used: 4G10 from UpState, anti-pMet(1349) and anti-pMet(1369), both from Biosource.
- 20 3. Wash the ELISA plates 4 times with wash buffer. Add 100 μ l/well of secondary antibody (1:1000 anti-mouse IgG-HRP diluted in TBST + 1% BSA for 4G10, or 1:1000 anti-rabbit IgG-HRP for anti-pMet(1349) and anti-pMet(1365)). Incubate at room temperature with gentle mixing for 1.5 hours. Wash 4 X with 200 μ l/well wash buffer.
4. Add 100 μ l/well of Quanta Blu reagent (Pierce) and incubate at room temperature for 8 minutes. Read fluorescence (Excitation wavelength: 314 nm, emission wavelength: 425 nm) on a Spectramax Gemini EM plate reader (Molecular Devices).
- 25 5. IC₅₀ is calculated by fitting the relationship between compound concentration and fluorescence signal with a 4-parameter logistic equation.

III. MKN45 cell proliferation/viability assay

MKN45 human gastric cancer cells are known to over-express constitutively activated c-met. siRNA-mediated partial knock down of c-Met was found to induce pronounced growth inhibition and apoptosis in MKN45 cells, suggesting a vital role of c-Met in this cell line. The assay described here measures the effect of c-Met inhibitors on proliferation/viability of MKN45 cells. The procedure for determining the potency of a compound to inhibit MKN45 proliferation/viability comprises the following steps.

62

On day 1, plate MKN45 cells at 3000 cells/95 μ l medium (RPMI/10% FCS, 100 mM HEPES, penicillin and streptomycin) per well in a 96 well plate. Maintain the plate in an incubator at 37°C/5%CO₂. Prepare 3-fold serial diluted compound solutions at 1000X of desired final concentrations in DMSO.

5 On day 2, prepare 50X compound solutions by diluting the 1000X compound solutions with the medium. Add 5 μ l 20X compound solution per well to the MKN45 cell culture described above. Return the plate to the incubator.

10 On day 5, add 50 μ l lysis buffer (ViaLight Reagents Kit, Catalog No. LT07-221, Cambrex): per well. Lyse the cells at room temperature for 15 minutes. Then add 50 μ l detection reagent (ViaLight Reagents Kit) and incubate for 3 minutes. The plate is read on a TOPCOUNT (PerkinElmer) in luminescence mode. IC₅₀ is calculated by fitting the relationship between compound concentration and luminescence signal with a 4-parameter logistic equation.

IV. HGF-induced cell migration assay

15 The HGF-induced migration of HPAF pancreatic cancer cells was assessed using BD Falcon Fluoroblock 96-Multiwell Insert plates (Cat # 351164, BD Discovery Labware). The plate consists of wells each of which is partitioned by a micro-porous membrane into the top and bottom chambers. Pancreatic cancer cells are plated on the top side of the membrane and migrate to the underside of the membrane in response to chemo-attractant added to the lower chamber. The cells on the under side of the membrane are labeled with a fluorescent dye and detected by a fluorescence plate reader. The procedure for determining the potency of a compound to inhibit cell migration comprises the following steps.

1. Prepare test compound solutions of 1000X final concentrations in 100% DMSO
2. Dilute the above solutions 50X with DMEM/10% FCS to obtain compound solutions 25 20X of the final concentrations.
3. Fill each lower chamber of a Fluoroblock 96-Multiwell Insert plate with 180 μ l DMEM/10% FCS, and plate 8,000 HPAF pancreatic cancer cells in 50 μ l DMEM/10% FCS in each upper chamber.
4. 1-2 hours after plating, add 2.5 μ l and 10 μ l of a 20X compound solution to the upper and the lower chamber respectively. Incubate the plate at 37°C for 60 min, and then add concentrated HGF to lower chamber to a final HGF concentration of 15ng/ml. The insert plates are incubated overnight for 20 hours.
5. An aliquot of a concentrated Calcein dye (Molecular Probes) is added to each lower chamber to give 5 μ g/ml final dye concentration and the cells are labeled for 1 hour. Wash each lower chamber with 200 μ l DMEM/10% FCS
- 35 6. Read fluorescence on a Victor reader (PerkinElmer) in bottom read mode (Excitation wave length: 485 nm, emission wavelength: 535 nm).

fb

7. IC_{50} is calculated by fitting the relationship between compound concentration and fluorescence signal with a 4-parameter logistic equation.

V. K_I and k_{inact} determination for time-dependent inhibition of CYP3A4

The time-dependant inhibition assay for CYP3A4 was performed in two steps, a preincubation step where the test compound was incubated with human liver microsomes and the secondary incubation period where CYP3A4 substrate, testosterone was added to the preincubate to measure residual CYP3A4 activity. Wells contained human liver microsomes (42.5 μ l, 2.35 mg/ml) which were diluted from a stock (20 mg/ml) in potassium phosphate buffer (50 mM, pH 7.4) such that the final concentration in the 50 μ l preincubation was 2 mg/ml. The wells also contained test compound (2.5 μ l at 20 times the incubation concentration) in a solvent mixture of DMSO:water:methanol (10:50:40) and the same solvent in the absence of the test compound was used as the control. The final concentrations of the test compound in the preincubations were 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50 and 100 μ M. The preincubation times used were 0, 5, 10, 15, and 20 min. Separate preincubations were used for each preincubation time point. The rack containing the wells was pre-warmed for 30 min at 37°C in an incubator that was gently shaken and the temperature was maintained at 37°C for the duration of the incubations. The preincubation period was initiated by the addition of NADPH (5 μ l, 10 mM) that had been pre-warmed to 37°C for ten minutes. Following the preincubation step, the secondary incubations were initiated by performing a 10-fold dilution of the preincubate using 450 μ l of a pre-warmed (37°C) solution of NADPH (1 mM) and testosterone (222 μ M) in potassium phosphate (50 mM, pH 7.4). The final concentration of NADPH and testosterone in the 500 μ l incubation was 1 mM and 200 μ M, respectively. After a 10 min incubation, each well was quenched with 1 ml of acetonitrile containing the internal standard, cortisone (0.6 μ g/ml) and placed on ice. The rack was centrifuged at 3202 g for 10 min and 200 μ l of the supernatant was diluted with 100 μ l of water, mixed well and analyzed by LC/MS-MS.

Samples (10 μ l) were injected onto a C₁₈ column (2.0 mm x 30 mm, 3 μ m particle size) and eluted using water containing 0.1 % formic acid as the aqueous mobile phase (A), and acetonitrile containing 0.1 % formic acid as the organic phase (B), according to the following gradient table:

Time (min)	Flow Rate (ml/min)	%A	%B
0.00	0.85	98	2
0.02	0.85	98	2
3.02	0.85	2	98
3.52	0.85	2	98
3.53	0.85	98	2

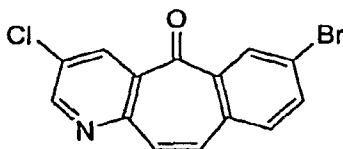
6d

The eluent from the column was sent to the mass spectrometer and specific multiple reaction monitoring transitions for testosterone metabolite, 6 β -OH testosterone (305 m/z>269 m/z) and cortisone (361 m/z>185m/z) were used for MS/MS detection. Integrated area ratios of the analyte (6 β -OH testosterone) to the internal standard (cortisone) were analyzed by nonlinear regression to calculate K_I and k_{inact} .

EXAMPLES

Examples provided are intended to assist in a further understanding of the invention. Particular materials employed, species and conditions are intended to be illustrative of the invention and not limiting of the reasonable scope thereof.

EXAMPLE 1



1

Step 1: 2-[(E/Z)-2-(4-bromophenyl)vinyl]-3-carboxy-5-chloropyridinium chloride.

Potassium *tert*-butoxide (1M solution in THF, 60 mL, 60 mmol) was added to a solution of 4-bromobenzaldehyde (5.6 g, 30 mmol) and methyl 5-chloro-2-methylnicotinate (Marcoux, J.-F.; Marcotte, F.-A.; Wu, J.; Dormer, P.G.; Davies, I.W.; Hughes, D.; Reider, P.J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4194-4199) (5.6 g, 30 mmol) in 200 mL THF at 0°C. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 12 hours. The reaction slurry was concentrated to give yellow/orange solids, then 50 mL of water and 50 mL of 6N HCl were added. After stirring the resulting slurry for 30 minutes, 200 mL of EtOH was added and the slurry was stirred for 4 hours. The slurry was filtered and dried to afford the title compound. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-D₆) δ 8.76 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.60-7.54 (m, 4H). LRMS (APCI) calculated for C₁₄H₁₀BrClNO₂ [M+H]⁺, 338.0; found 337.9.

Step 2: 7-bromo-3-chloro-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-5-one (Compound 1).

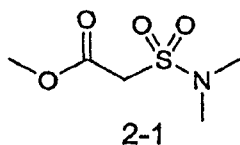
2-[(E/Z)-2-(4-bromophenyl)vinyl]-3-carboxy-5-chloropyridinium chloride (11.2 g, 29.9 mmol) was added to 50 mL of polyphosphoric acid and heated to 200°C. After 12 hours, the solution was poured into ice and 250 mL of 5N sodium hydroxide solution, then 5N sodium hydroxide solution was added to adjust to pH 10. The mixture was diluted in 2 L of dichloromethane, 100 g of Celite were added and the suspension was stirred for 15 minutes. The solids were filtered through a sintered glass funnel and discarded. The liquid phase was poured into a separatory funnel and the organic layer was isolated. The organic layer was dried with

magnesium sulfate, filtered, and concentrated to afford Compound 1. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.41 (d, 1H); 7.80 (dd, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.20 (d, 1H). LRMS (APCI) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 320.0; found 320.0.

5

EXAMPLE 2

N,N-Dimethyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide (Compound 2-4).

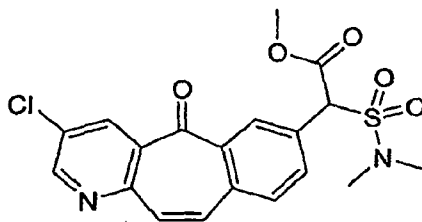


10

Step 1: Methyl [(dimethylamino)sulfonyl]acetate (Compound 2-1).

Dimethylamine in THF (57.9 ml, 116 mmol) was dissolved in dichloromethane (29.0 ml) and cooled to 0 °C. Then, methyl (chlorosulfonyl)acetate (prepared according to: Szymonifka, M. J.; Heck, J. V. *Tet. Lett.* 1989, 30, 2869-72.) (10.0g, 57.9 mmol) was added dropwise as a solution in dichloromethane (29.0 ml), while maintaining the temperature below 5 °C. The resulting solution was allowed to warm to room temperature over the course of 2 h. Then, brine (200 mL) was added and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 100 mL). The combined organics were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes gradient) to afford the title compound as a yellow liquid. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.25 (s, 2H); 3.68 (s, 3H); 2.78 (s, 6H). LRMS (APCI) calculated for $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 182.0; found 182.0.

20



2-2

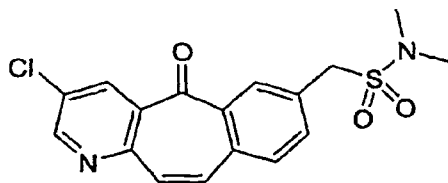
25

Step 2: Methyl (3-chloro-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl)[(dimethylamino)sulfonyl]acetate (Compound 2-2).

A 200 mL round bottom flask was charged with methyl [(dimethylamino)sulfonyl]acetate (5.26 g, 29.0 mmol) and dioxane (77 ml), cooled to 0 °C and then sodium hydride (2.321 g, 58.0 mmol) was added in one portion. After 15 min., the mixture was warmed to room temperature and 7-bromo-3-chloro-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-

30

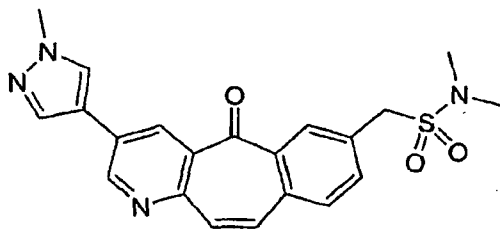
b]pyridin-5-one (6.20g, 19.34 mmol) was added followed by $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.708 g, 0.774 mmol) and triphenylphosphine (1.217 g, 4.64 mmol). The resulting suspension was degassed by sparging with nitrogen for 30 min. Then, the mixture was heated to 70 °C and left to stir overnight. The reaction was then cooled to room temperature, poured into brine (500 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 150 mL). The combined organics were then dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes gradient) to afford the title compound as a yellow oil that solidified to a yellow solid upon standing. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (d, 1H); 8.49 (d, 1H); 8.47 (d, 1H); 8.07 (dd, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 6.05 (s, 1H); 3.75 (s, 3H); 2.68 (s, 6H). LRMS (APCI) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 421.1; found 421.0.



2-3

Step 3: 1-(3-Chloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl)-N,N-dimethylmethanesulfonamide (Compound 2-3).

Methyl (3-chloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl)[(dimethylamino)sulfonyl]acetate (2.04g, 4.85 mmol) was dissolved in a mixture of AcOH (24.24 ml) and 6M HCl (24.24 ml) and heated to 100 °C for 3 h. The solution was then cooled to room temperature, basified with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organics were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes gradient) to afford the title compound as a yellow solid. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.99 (d, 1H); 8.48 (d, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.84 (m, 2H); 7.49 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 4.63 (s, 2H); 2.74 (s, 6H). LRMS (APCI) calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 363.1; found 363.1.



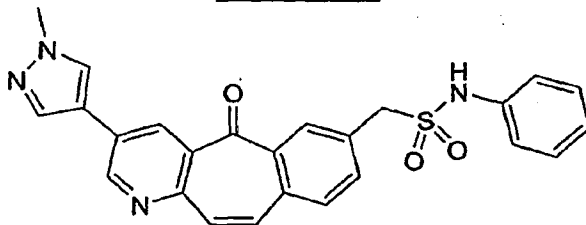
2-4

72

Step 4: *N,N*-Dimethyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide (Compound 2-4).

1-(3-Chloro-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl)-*N,N*-dimethylmethanesulfonamide (1.44 g, 3.97 mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H* pyrazole (1.239 g, 5.95 mmol), tri-*t*-butylphosphonium tetrafluoroborate (0.104 g, 0.357 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.145 g, 0.159 mmol), and potassium fluoride (0.761 g, 13.10 mmol) were combined as solids and then placed under a nitrogen atmosphere. DMF (39.7 ml) was added and the resulting suspension was heated to 130 °C and left to stir for 1 h. Then, the reaction was cooled to room temperature and partitioned between saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (250 mL) and dichloromethane (250 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica (EtOAc + 10% MeOH/Hexanes gradient) to afford the title compound as a yellow solid. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*D*₆) δ 9.21 (d, 1H); 8.54 (d, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.81 (m, 2H); 7.40 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 4.63 (s, 2H); 3.88 (s, 3H); 2.74 (s, 6H). LRMS (APCI) calculated for C₂₁H₂₁N₄O₃S [M+H]⁺, 409.1; found 409.1.

EXAMPLE 3



3-1

1-[3-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]-*N*-phenylmethanesulfonamide (Compound 3-1).

Cesium carbonate (80 mg, 0.245 mmol) was added to a solution of *N,N*-dimethyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide (50 mg, 0.122 mmol) and aniline (559 μL, 6.12 mmol) in dioxane (1113 μL) and water (111 μL) in a 0.5 ml to 2 ml microwave vial. The vial was then sealed and the mixture was heated to 180 °C for 3 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC Reverse phase (C-18), eluting with Acetonitrile/Water + 0.1% TFA, to afford the title compound as a yellow solid. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*D*₆) δ 9.84 (br s, 1H); 9.22 (d, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.04 (d, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.27 (m, 2H); 7.16 (dd, 2H); 7.00 (m, 1H); 4.68 (s, 2H); 3.89 (s, 3H). LRMS (APCI) calculated for C₂₅H₂₁N₄O₃S [M+H]⁺, 457.1; found 457.1.

The compounds listed below in Table 1 were prepared in analogy to the preparation of Compound 3-1 from *N,N*-dimethyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide (*vide supra*):

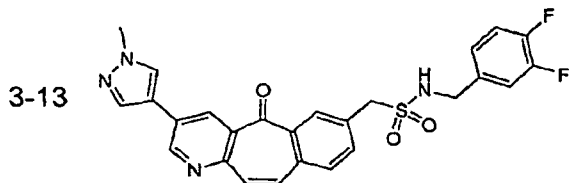
5

Table 1:

Comp #	Structure	Name	[M+H] + calc	[M+H] + obs
3-2		1-[3-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]cyclohepta[1,2- <i>b</i>]pyridin-7-yl]methanesulfonamide	381.1	381.1
3-3		<i>N</i> -methyl-1-[3-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]cyclohepta[1,2- <i>b</i>]pyridin-7-yl]methanesulfonamide	395.1	395.1
3-4		<i>N</i> -benzyl-1-[3-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]cyclohepta[1,2- <i>b</i>]pyridin-7-yl]methanesulfonamide	471.2	471.1
3-5		<i>N</i> -(1,4-dioxan-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]cyclohepta[1,2- <i>b</i>]pyridin-7-yl]methanesulfonamide	481.2	481.1
3-6		1-[3-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]cyclohepta[1,2- <i>b</i>]pyridin-7-yl]- <i>N</i> -(1-phenylethyl)methanesulfonamide; isolated as the TFA salt	485.2	485.1

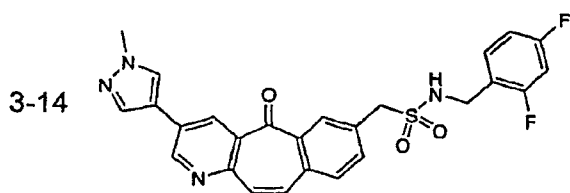
3-7		N-(4-methylbenzyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide	485.2	485.1
3-8		N-(3-methylbenzyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide; isolated as the TFA salt	485.2	485.1
3-9		N-(2-methylbenzyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide; isolated as the TFA salt	485.2	485.1
3-10		N-(3-methoxybenzyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide	501.2	501.1
3-11		N-(4-methoxybenzyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide	501.2	501.1
3-12		N-(4-fluorobenzyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide; isolated as the TFA	489.2	489.1

salt



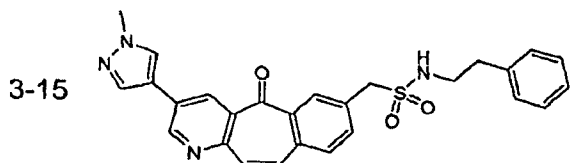
N-(3,4-difluorobenzyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide

507.1 507.1



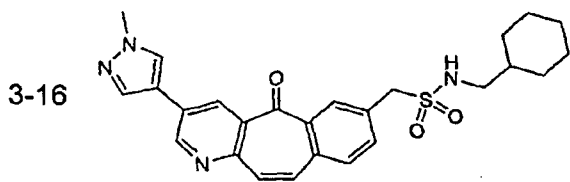
N-(2,4-difluorobenzyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide; isolated as the TFA salt

507.1 507.1



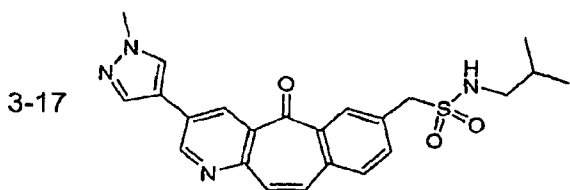
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(2-phenylethyl)methanesulfonamide; isolated as the TFA salt

485.2 485.1



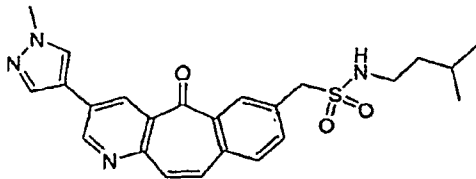
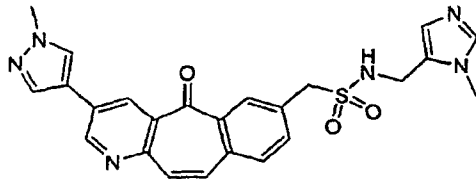
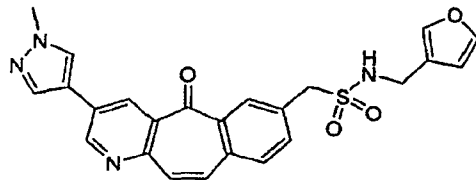
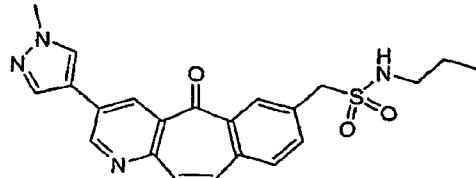
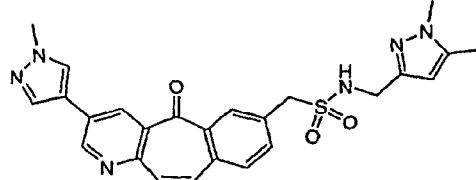
N-(cyclohexylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide isolated as the TFA salt

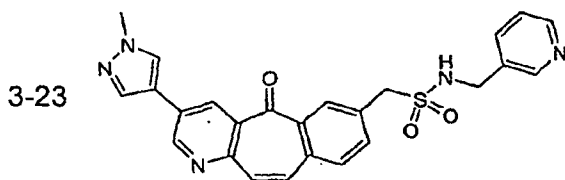
477.2 477.2



N-isobutyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide

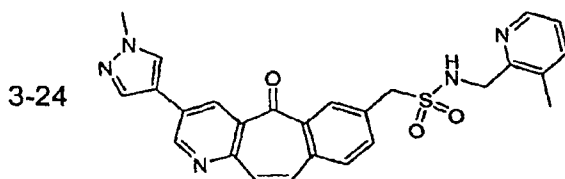
437.2 437.1

- 3-18 
- N*-(3-methylbutyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide isolated as the TFA salt 451.2 451.1
- 3-19 
- N*-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide isolated as the TFA salt 475.2 475.1
- 3-20 
- N*-(3-furylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide isolated as the TFA salt 461.1 461.1
- 3-21 
- 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-*N*-propylmethanesulfonamide isolated as the TFA salt 423.2 423.1
- 3-22 
- N*-[(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide 489.2 489.1



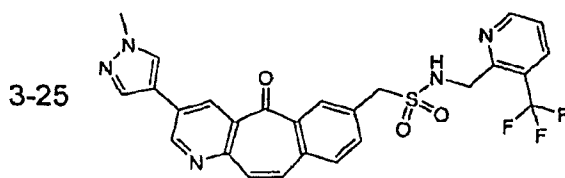
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-3-ylmethyl)methanesulfonamide

472.1 472.1



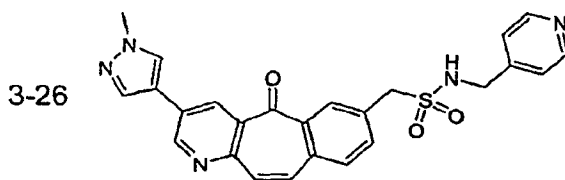
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(3-methylpyridin-2-yl)methyl]methanesulfonamide isolated as the TFA salt

486.2 486.1



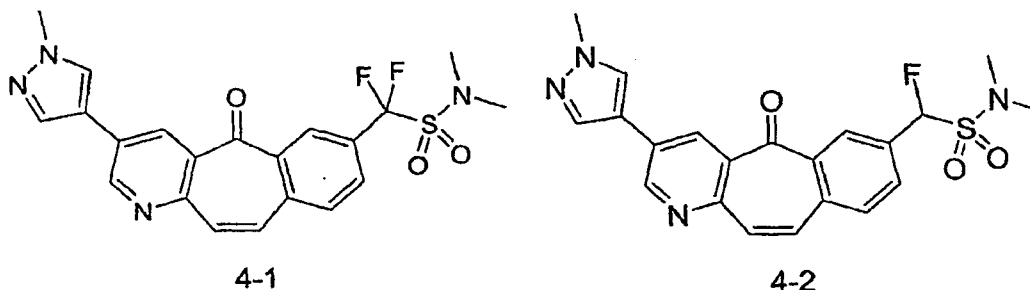
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)methyl]methanesulfonamide isolated as the TFA salt

540.1 540.1



1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-4-ylmethyl)methanesulfonamide

472.1 472.1

EXAMPLE 4

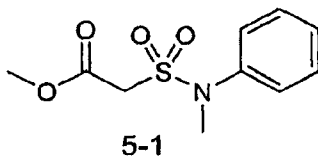
1,1-Difluoro-N,N-dimethyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-

benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide (Compound 4-1) and 1-Fluoro-
N,N-dimethyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-
yl]methanesulfonamide (Compound 4-2).

To a cooled -78 °C solution of *N,N*-dimethyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide (21.1 mg, 0.052 mmol) and *N*-fluorobenzenesulfonimide (40.7 mg, 0.129 mmol) in THF (2066 µl) was added NaHMDS 1.0M in THF (114 µl, 0.114 mmol) dropwise over the course of 30 min. via syringe pump. After 2 h at -78 °C, the reaction was allowed to come to room temperature over the course of 2 h. Then, the reaction was acidified with saturated aqueous ammonium chloride (75 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 75 mL). The combined organics were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC Reverse phase (C-18), eluting with Acetonitrile/Water + 0.1% TFA, to afford the slower eluting Compound 4-1 as a yellow solid and the faster eluting Compound 4-2 as a yellow solid. LRMS (APCI) calculated for Compound 4-1 C₂₁H₁₉F₂N₄O₃S [M+H]⁺, 445.1; found 445.1. LRMS (APCI) calculated for Compound 4-2 C₂₁H₂₀FN₄O₃S [M+H]⁺, 427.1; found 427.1.

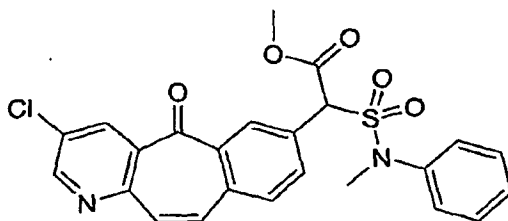
EXAMPLE 5

N-methyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-
N-phenylmethanesulfonamide (Compound 5-5).



Step 1: Methyl {[methyl(phenyl)amino]sulfonyl}acetate (Compound 5-1).

Chlorine gas was passed through a suspension of 230 g of ice, CH₂Cl₂ (457 ml) and methyl thioglycolate (86 ml, 942 mmol), cooling with an ice/water bath to maintain an internal temperature below 30 °C. After approximately six hours, the yellow/green color of the dissolved chlorine persisted for 30 minutes after gas flow was stopped and passing additional chlorine gas was no longer exothermic. The cooling bath was then removed and the biphasic mixture was allowed to stir at ambient temperature for 1h before being sparged with nitrogen for 20 minutes. The layers were then separated and the organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to provide the intermediate methyl (chlorosulfonyl)acetate (160 g, 927 mmol) as a yellow oil. A portion of the intermediate methyl (chlorosulfonyl)acetate (100 g, 579 mmol) was added dropwise as a solution in CH₂Cl₂ (290 ml) to a stirring -15 °C solution of *N*-methylaniline (124 g, 1159 mmol) dissolved in CH₂Cl₂ (290 ml). The rate of addition was adjusted to maintain the internal temperature below 5 °C. After the addition was complete, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature over the course of 2h and 1M HCl (1000 mL) was added and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 500 mL). The combined organics were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was seed crystallized to afford a brown solid. Recrystallization from hot ethanol (320 mL) provided the title compound as an off-white solid. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-D₆) δ 7.40 (m, 4H); 7.31 (m, 1H); 4.30 (s, 2H); 3.65 (s, 3H); 3.26 (s, 3H). LRMS (APCI) calculated for C₂₅H₂₁N₄O₃S [M+H]⁺, 244.1; found 244.0.



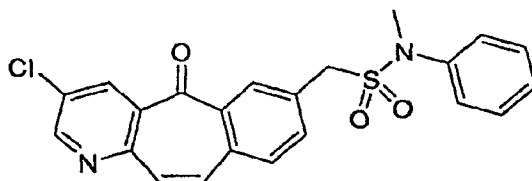
5-2

Step 2: Methyl (3-chloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl){[methyl(phenyl)amino]sulfonyl}acetate (Compound 5-2).

Sodium *tert*-butoxide (8.99 g, 94 mmol) was added in one portion to a 250 mL flask containing methyl {[methyl(phenyl)amino]sulfonyl}acetate (7.59g, 31.2 mmol) and dioxane (125 ml) at room temperature. After 15 min., 7-bromo-3-chloro-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-5-one (10.00 g, 31.2 mmol) was added followed by palladium(II) acetate (0.350 g, 1.560 mmol) and tri-*t*-butylphosphonium tetrafluoroborate (1.358 g, 4.68 mmol). The resulting suspension was degassed by sparging with nitrogen for 30 min. Then, the mixture was heated to 90 °C in a pre-warmed bath and left to stir for 1 h. Then, the



reaction mixture was cooled to room temperature, acidified with 1N HCl (100 mL), basified with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (400 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 250 mL). The combined organics were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes gradient) to afford the title compound as a yellow foam. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-D₆) δ 8.99 (d, 1H); 8.46 (d, 1H); 8.42 (d, 1H); 8.03 (dd, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.22 (m, 2H); 7.17 (m, 2H); 7.11 (m, 1H); 6.10 (s, 1H); 3.71 (s, 3H); 3.20 (s, 3H). LRMS (APCI) calculated for C₂₄H₂₀ClN₂O₅S [M+H]⁺, 483.1; found 483.0.

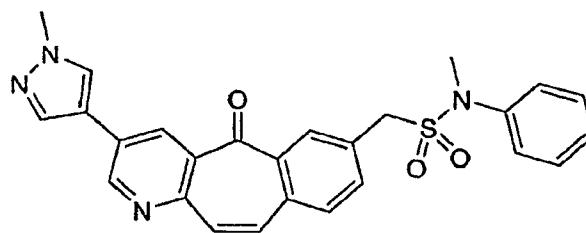


5-3

Step 3: 1-(3-Chloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl)-N-methyl-N-phenylmethanesulfonamide (Compound 5-3).

Sodium tert-butoxide (47.4 g, 493 mmol) was added in one portion to a 1 L flask containing methyl {[methyl(phenyl)amino]sulfonyl}acetate (40.0g, 164 mmol) and dissolved in dioxane (658 ml) at 0 °C. After 15 min., 7-bromo-3-chloro-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-5-one (52.7 g, 164 mmol) was added followed by palladium(II) acetate (1.846 g, 8.22 mmol) and tri-*i*-butylphosphonium tetrafluoroborate (7.16 g, 24.66 mmol). The resulting suspension was degassed by sparging with nitrogen for 30 min. Then, the mixture was heated to 90 °C in a pre-warmed bath and left to stir for 1 h. Then, the reaction flask was cooled to 50 °C, 1M NaOH (500 mL) was added and the solution was stirred for 1h. Then, the solution was diluted with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (800 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 500 mL). The combined organics were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/Hexanes gradient) to afford the title compound as a pale yellow solid. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-D₆) δ 8.99 (d, 1H); 8.47 (m, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.81 (s, 2H); 7.47 (d, 1H); 7.32 (m, 5H); 7.21 (m, 1H); 4.75 (s, 2H); 3.24 (s, 3H). LRMS (APCI) calculated for C₂₂H₁₈ClN₂O₃S [M+H]⁺, 425.1; found 425.0.

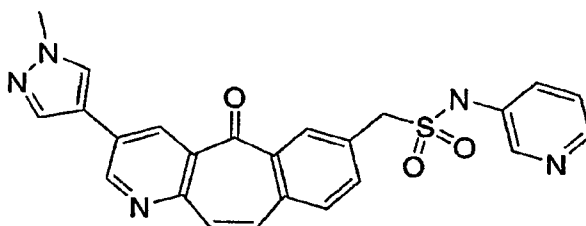
41



5-4

Step 4: *N*-methyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-*N*-phenylmethanesulfonamide (Compound 5-4).

1-(3-Chloro-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl)-*N*-methyl-*N*-phenylmethanesulfonamide (4.4 g, 10.36 mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H* pyrazole (2.59 g, 12.43 mmol), potassium fluoride (1.985 g, 34.2 mmol), tri-*t*-butylphosphonium tetrafluoroborate (0.270 g, 0.932 mmol), and Pd₂(dba)₃ (0.379 g, 0.414 mmol) were combined as solids and placed under a nitrogen atmosphere. DMF (104 ml) was added, the mixture was degassed, and then the reaction was heated to 130 °C with stirring for 2 h. After cooling to room temperature, the mixture was poured into aqueous sodium hydrogen carbonate (saturated, 250 mL) and extracted with dichloromethane (4 x 250 mL). The organic extracts were combined, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was then dissolved in hot dioxane (500 mL). Hexanes were added until a precipitate formed. After standing at room temperature overnight, the precipitate was collected to afford the title compound as a gray solid. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*D*₆) δ 9.22 (d, 1H); 8.53 (d, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.14 (d, 1H); 7.78 (m, 2H); 7.39 (d, 1H); 7.32 (m, 5H); 7.20 (m, 1H); 4.75 (s, 2H); 3.88 (s, 3H); 3.23 (s, 3H). LRMS (APCI) calculated for C₂₁H₂₁N₄O₃S [M+H]⁺, 409.1; found 409.1.



5-5

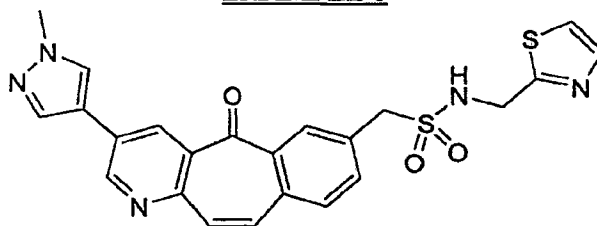
Step 5: 1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-*N*-pyridin-3-ylmethanesulfonamide (Compound 5-5).

N-Methyl-2-pyrrolidinone (3 ml) was added to *N*-methyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-*N*-phenylmethanesulfonamide (150 mg, 0.319 mmol) and pyridin-3-amine (150 mg, 1.594 mmol) in a vial. The vial was sealed and the resulting solution was heated to 180 °C with stirring. After 2.25 h., the reaction was

A

cooled to room temperature and diluted in DMSO and water. The resulting solution was filtered and purified by preparative HPLC Reverse phase (C-18), eluting with Acetonitrile/Water + 0.05% TFA, to afford the title compound as a brown solid. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-D₆) δ 9.21 (d, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.33 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.52 (m, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.25 (m, 1H); 4.77 (s, 2H); 3.89 (s, 3H). LRMS (APCI) calculated for C₂₄H₁₉N₅O₃S [M+H]⁺, 458.1; found 458.1.

EXAMPLE 6



6-1

10 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1,3-thiazol-2-ylmethyl)methanesulfonamide (Compound 6-1).

N-Methyl-2-pyrrolidinone (13.3 ml) was added to *N*-methyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-*N*-phenylmethanesulfonamide (627 mg, 1.33 mmol) and 2-aminomethylthiazole dichloride (1004 mg, 6.66 mmol) in a vial. Triethylamine (1.86 mL, 13.3 mmol) was added and the vial was sealed, the resulting solution was heated to 180 °C with stirring. After 1.5 h., the reaction was cooled to room temperature and diluted in DMSO and water. The resulting solution was purified by preparative HPLC Reverse phase (C-18), eluting with Acetonitrile/Water + 0.05% TFA, to afford the title compound as a yellow solid. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-D₆) δ 9.22 (d, 1H); 8.54 (d, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.16 (m, 3H); 7.81 (d, 1H); 7.78 (dd, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 4.67 (s, 2H); 4.43 (d, 2H); 3.88 (s, 3H). LRMS (APCI) calculated for C₂₄H₁₉N₅O₃S [M+H]⁺, 478.1; found 478.0.

Synthesis of Compounds in Table 2 (General Procedure):

25 Compounds in Table 2 were prepared in analogy to the procedures described for the preparation of Compounds 5-6 and 6-1 as follows: Either Compound 5-4 (1.0 equivalents) or Compound 7-1 (1.0 equivalents) and either an amine (1.0 to 5.0 equivalents) or an amine salt (1.0 to 5.0 equivalents) were combined in a vial with enough *N*-methyl-2-pyrrolidinone to generate a 0.1M solution of either Compound 5-4 or Compound 7-1. Triethylamine (1:1 molar ratio to the amine salt) was then added to reactions utilizing amine salts composed of a 1:1 ratio of amine to acid. Triethylamine (2:1 molar ratio to the amine salt) was then added to reactions utilizing amine salts

43

composed of a 1:2 ratio of amine to acid. No triethylamine was added when amine freebases were employed. The vial was then sealed and the resulting solution or suspension was heated and stirred at 180 °C with conventional heating. After the reaction was judged to be complete by LCMS analysis, the reaction was cooled to room temperature and diluted in DMSO and water.

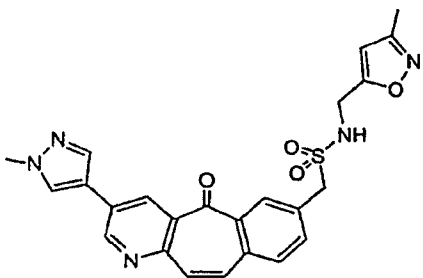
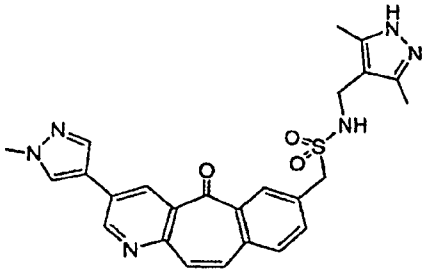
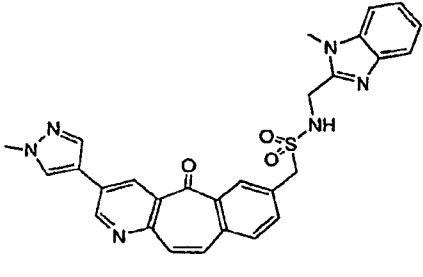
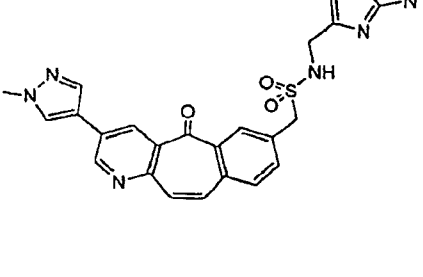
- 5 The resulting solution was filtered and purified by preparative HPLC Reverse phase (C-18), eluting with Acetonitrile/Water + 0.05% TFA, to afford the title compounds.

Table 2:

Comp #	Structure	Name	[M+H] + calcul	[M+H] + obser
6-2		N-[(5-methylpyrazin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-methanesulfonamide	487.2	487.1
6-3		N-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-methanesulfonamide	476.2	476.1
6-4		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1H-1,2,4-triazol-5-ylmethyl)methanesulfonamide	462.1	462.1

6-5		N-(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-methanesulfonamide	511.2	511.1
6-6		N-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-methanesulfonamide	461.1	461.1
6-7		N-(1H-indol-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-methanesulfonamide	510.2	510.1
6-8		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1,3-thiazol-5-ylmethyl)-methanesulfonamide	478.1	478.1

86

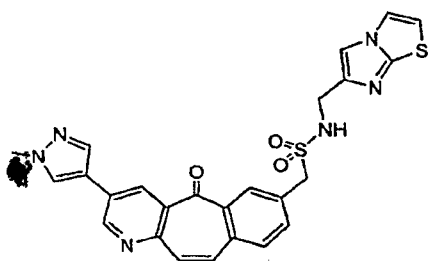
6-13		N-[(3-methyl- isoxazol-5- yl)methyl]-1-[3-(1- methyl-1H-pyrazol- 4-yl)-5-oxo-5H- benzo- [4,5]cyclohepta[1,2- b]pyridin-7-yl]- methanesulfonamid e	476.1	476.1
6-14		N-[(3,5-dimethyl- 1H-pyrazol-4- yl)methyl]-1-[3-(1- methyl-1H-pyrazol- 4-yl)-5-oxo-5H- benzo[4,5]- cyclohepta[1,2- b]pyridin-7-yl]- methanesulfonamid e	489.2	489.1
6-15		N-[(1-methyl-1H- benzimidazol-2- yl)methyl]-1-[3-(1- methyl-1H-pyrazol- 4-yl)-5-oxo-5H- benzo[4,5]cyclohep ta[1,2-b]pyridin-7- yl]- methanesulfonamid e	525.2	525.1
6-16		N-(imidazo[1,2- a]pyrimidin-2- ylmethyl)-1-[3-(1- methyl-1H-pyrazol- 4-yl)-5-oxo-5H- benzo[4,5]cyclohep ta[1,2-b]pyridin-7- yl]-	512.2	512.1



6-9		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]-pyridin-7-yl]-N-[(3-methylpyridin-4-yl)-methyl]methanesulfonamide	486.2	486.1
6-10		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]-pyridin-7-yl]-N-(3-thienylmethyl)methanesulfonamide	477.1	477.1
6-11		N-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-methanesulfonamide	511.2	511.1
6-12		N-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-methanesulfonamide	489.2	489.1

methanesulfonamid
e

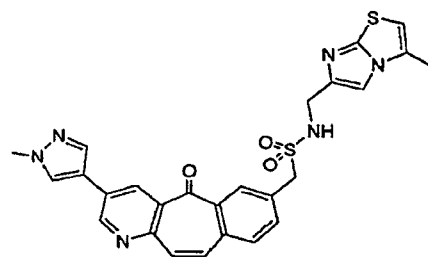
6-17



N-(imidazo[2,1-
b][1,3]thiazol-6-
ylmethyl)-1-[3-(1-
methyl-1H-pyrazol-
4-yl)-5-oxo-5H-
benzo[4,5]cyclohep-
ta[1,2-b] yridine-
7-yl]-
methanesulfonamid
e

517.1 517.1

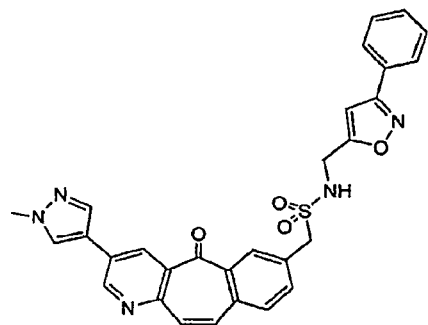
6-18



N-[(3-methyl-
imidazo[2,1-
b][1,3]-thiazol-6-
yl)methyl]-1-[3-(1-
methyl-1H-pyrazol-
4-yl)-5-oxo-5H-
benzo[4,5]-
cyclohepta[1,2-
b] yridine-7-yl]-
methanesulfonamid
e

531.1 531.1

6-19



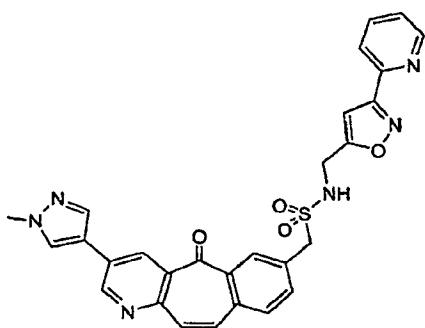
1-[3-(1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)-5-
oxo-5H-benzo[4,5]-
cyclohepta[1,2-
b] yridine-7-yl]-
N-[(3-
phenylisoxazol-5-
yl)methyl]methane-
sulfonamide

538.2 538.1

6-20		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b] yridine-7-yl]-N-[(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-methanesulfonamide	554.1	554.1
6-21		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b] yridine-7-yl]-N-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-methanesulfonamide	492.1	492.1
6-22		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b] yridine-7-yl]-N-[(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)methyl]-methanesulfonamide	492.1	492.1
6-23		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b] yridine-7-yl]-N-[(5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-methanesulfonamide	476.2	476.1

methanesulfonamid
e

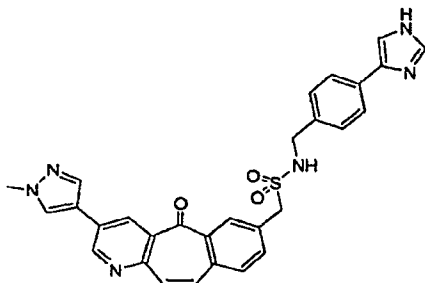
6-24



1-[3-(1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)-5-
oxo-5H-benzo[4,5]-
cyclohepta[1,2-b]-
pyridin-7-yl]-N-[(3-
pyridin-2-
ylisoxazol-5-yl)-
methyl]-
methanesulfonamid
e

539.2 539.2

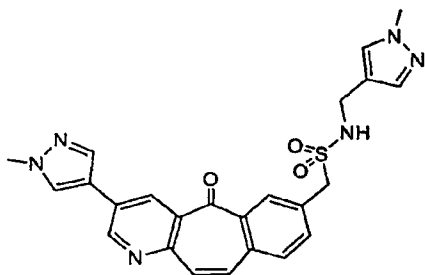
6-25



N-[4-(1H-imidazol-
4-yl)benzyl]-1-[3-
(1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)-5-
oxo-5H-
benzo[4,5]cyclohep
ta[1,2-b] yridine-
7-
yl]methanesulfona
mide

537.2 537.1

6-26



N-[(1-methyl-1H-
pyrazol-4-
yl)methyl]-1-[3-(1-
methyl-1H-pyrazol-
4-yl)-5-oxo-5H-
benzo[4,5]-
cyclohepta[1,2-
b] yridine-7-yl]-
methanesulfonamid
e

475.2 475.1

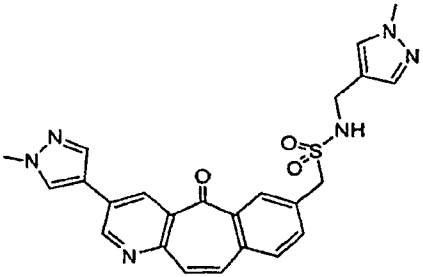
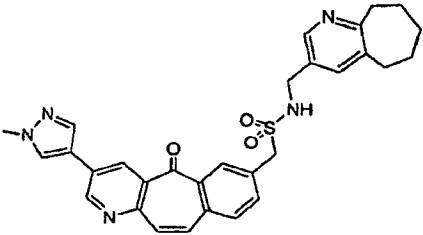
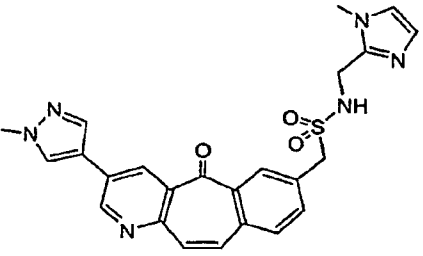
6-27		N-(isothiazol-4-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]cyclohepta[1,2-b] yridine-7-yl]-methanesulfonamide	478.1	478.0
6-28		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b] yridine-7-yl]-N-{{4-(trifluoromethyl)-pyridin-2-yl}methyl}-methanesulfonamide; isolated as the HCl salt	540.1	540.1
6-29		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b] yridine-7-yl]-N-{{5-(trifluoromethyl)-pyridin-2-yl}methyl}-methanesulfonamide; isolated as the HCl salt	540.1	540.1
6-30		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b] yridine-7-yl]-N-	540.1	540.1

a

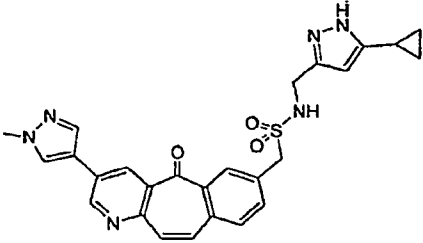
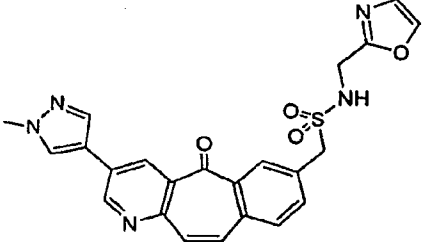
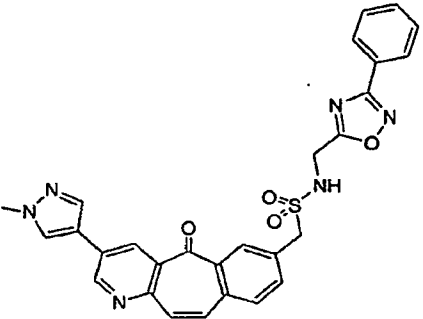
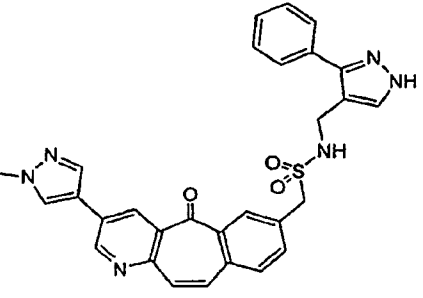
6-31		{[6-(trifluoromethyl)-pyridin-2-yl]methyl}-methanesulfonamide; isolated as the HCl salt	508.2	508.1
6-32		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridine-7-yl]-N-(2-oxoethyl)methanesulfonamide N-2-~{[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridine-7-yl]-methyl}sulfonyl-glycinamide	438.1	438.1
6-33		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridine-7-yl]-N-{[2-(2-thienyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}-methanesulfonamide	560.1	560.1
6-34		N-[(2-benzyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-	568.2	568.1

6-35		benzo[4,5]- cyclohepta[1,2- b] yridine-7-yl]- methanesulfonamid e 1-[3-(1-methyl-1H- pyrazol-4-yl)-5- oxo-5H-benzo[4,5]- cyclohepta[1,2- b] yridine-7-yl]- N-(1H-pyrazol-3- ylmethyl)methane- sulfonamide	461.1	461.1
6-36		1-[3-(1-methyl-1H- pyrazol-4-yl)-5- oxo-5H-benzo[4,5]- cyclohepta[1,2- b] yridine-7-yl]- N-(1,2,3-thiadiazol- 4- ylmethyl)methane- sulfonamide	479.1	479.1
6-37		1-[3-(1-methyl-1H- pyrazol-4-yl)-5- oxo-5H-benzo[4,5]- cyclohepta[1,2-b]- pyridin-7-yl]-N- (pyridazin-4- ylmethyl)methanes ulfonamide	473.1	473.1
6-38		N-[(1-methyl-1H- pyrazol-5- yl)methyl]-1-[3-(1- methyl-1H-pyrazol- 4-yl)-5-oxo-5H- benzo[4,5]-	475.2	475.1



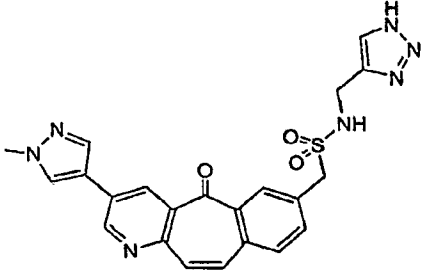
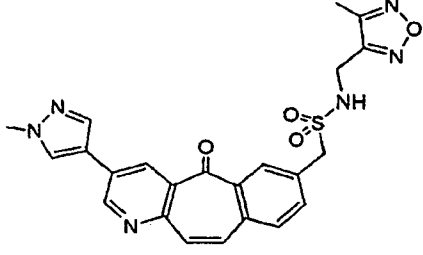
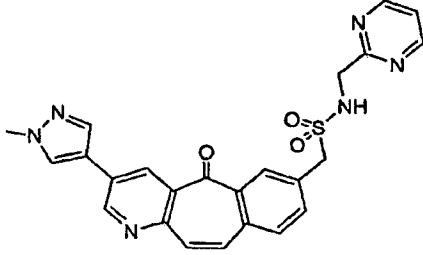
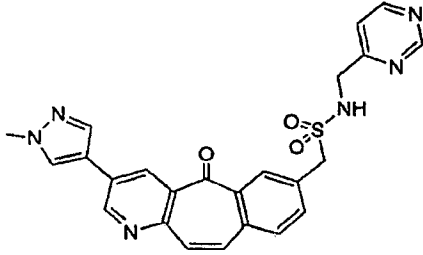
6-39		cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-methanesulfonamide	475.2	475.1
6-40		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-3-yl)methyl)-methanesulfonamide	540.2	540.2
6-41		N-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-methanesulfonamide	475.2	475.1

gyl

6-42		N-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-methanesulfonamide	501.2	501.1
6-43		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]-pyridin-7-yl]-N-(1,3-oxazol-2-ylmethyl)-methanesulfonamide	462.1	462.1
6-44		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]-pyridin-7-yl]-N-[(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-methanesulfonamide	539.2	539.1
6-45		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridine-7-yl]-N-[(3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-	537.2	537.1

		methanesulfonamid e		
6-46		N-(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-3-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridine-7-yl]-methanesulfonamid e	512.2	512.1
6-47		N-[(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridine-7-yl]-methanesulfonamid e	489.2	489.1
6-48		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1H-pyrazol-5-ylmethyl)-methanesulfonamid e	461.1	461.1

gb

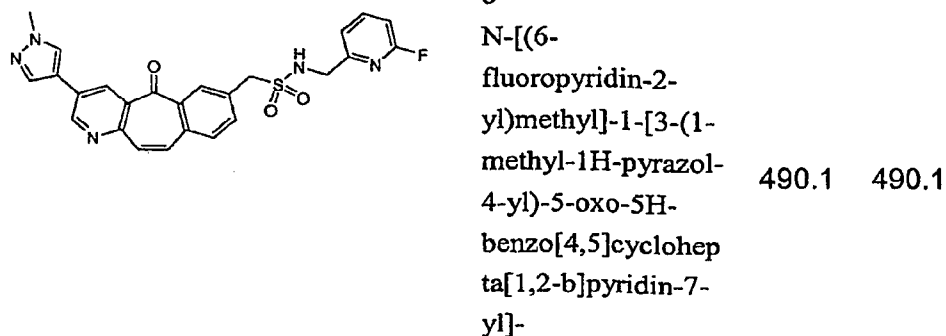
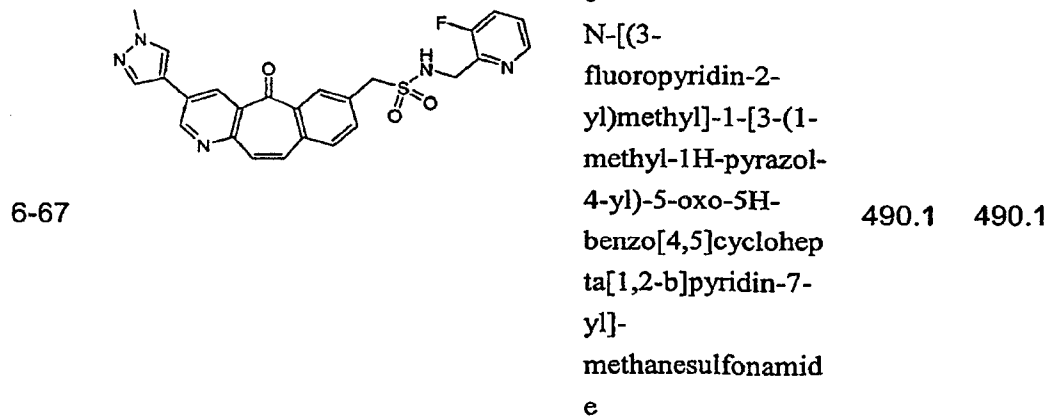
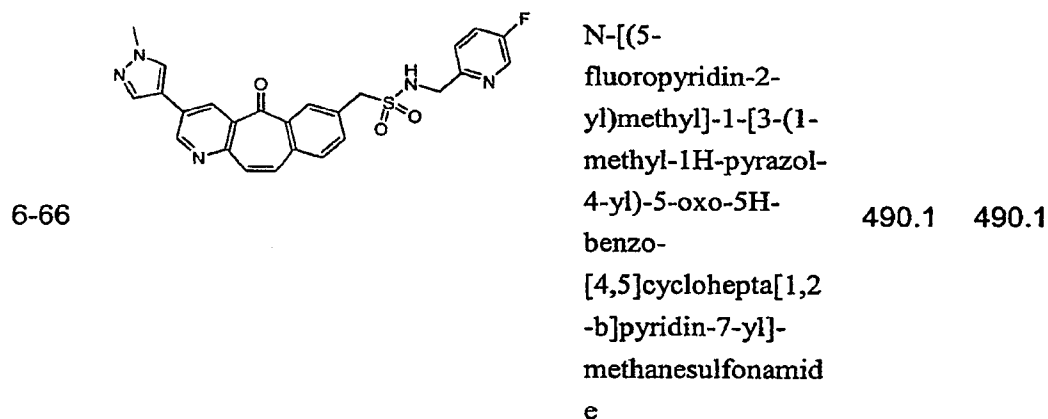
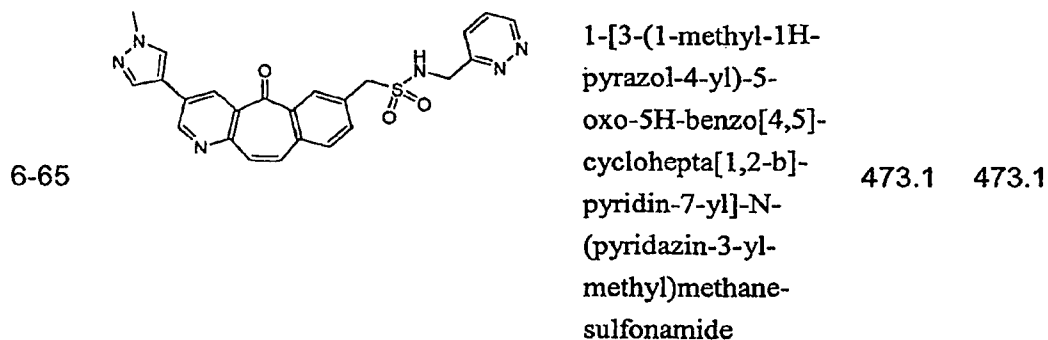
6-49		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]-pyridin-7-yl]-N-(1H-1,2,3-triazol-4-ylmethyl)methanesulfonamide	462.1	462.1
6-50		N-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-methanesulfonamide	477.1	477.1
6-51		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]-pyridin-7-yl]-N-(pyrimidin-2-ylmethyl)methanesulfonamide	473.1	473.1
6-52		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]-pyridin-7-yl]-N-(pyrimidin-4-ylmethyl)methanesulfonamide	473.1	473.1

6-53		N-[(4,6-dimethyl- pyrimidin-2-yl)- methyl]-1-[3-(1- methyl-1H-pyrazol- 4-yl)-5-oxo-5H- benzo[4,5]cyclohep- ta[1,2-b]pyridin-7- yl]- methanesulfonamid e	501.2	501.1
6-54		N-(isothiazol-4- ylmethyl)-1-[3-(1- methyl-1H-pyrazol- 4-yl)-5-oxo-5H- benzo- [4,5]cyclohepta[1,2- b]pyridin-7-yl]- methanesulfonamid e	478.1	478.0
6-55		N-[(3,5-difluoro- pyridin-2- yl)methyl]-1-[3-(1- methyl-1H-pyrazol- 4-yl)-5-oxo-5H- benzo[4,5]- cyclohepta[1,2-b]- pyridin-7-yl]- methanesulfonamid e	508.1	508.1
6-56		1-[3-(1-methyl-1H- pyrazol-4-yl)-5- oxo-5H-benzo[4,5]- cyclohepta[1,2- b]pyridin-7-yl]-N- (1,3-thiazol-4- ylmethyl)methanes ulfonamide	478.1	478.0

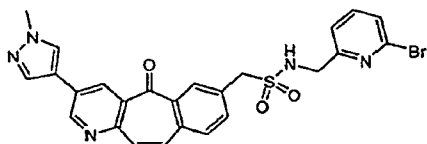
6-57		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyrazin-2-ylmethyl)-methanesulfonamide	473.1	473.0
6-58		N-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-methanesulfonamide	511.2	511.0
6-59		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1,3-oxazol-4-ylmethyl)-methanesulfonamide	462.1	462.0
6-60		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyrimidin-5-ylmethyl)methanesulfonamide	473.1	473.0

6-61		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-methanesulfonamide	554.1	554.0
6-62		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(6-methylpyridin-2-yl)methyl]-methanesulfonamide	486.2	486.1
6-63		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-ylmethyl)-methanesulfonamide	527.2	527.0
6-64		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1-pyridin-2-ylethyl)-methanesulfonamide	486.2	486.0

100



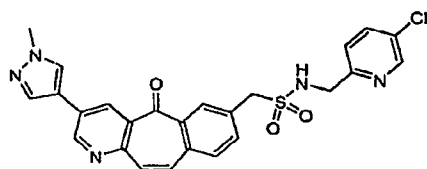
101

methanesulfonamid
e

6-68

N-[(6-
bromopyridin-2-
yl)methyl]-1-[3-(1-
methyl-1H-pyrazol-
4-yl)-5-oxo-5H-
benzo-
[4,5]cyclohepta[1,2
-b]pyridin-7-yl]-
methanesulfonamid
e

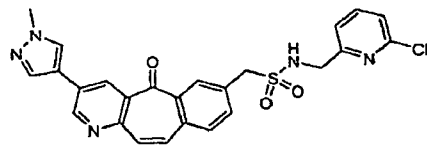
550.1 550.0



6-69

N-[(5-
chloropyridin-2-
yl)methyl]-1-[3-(1-
methyl-1H-pyrazol-
4-yl)-5-oxo-5H-
benzo-
[4,5]cyclohepta[1,2
-b]pyridin-7-yl]-
methanesulfonamid
e

506.1 506.1



6-70

N-[(6-
chloropyridin-2-
yl)methyl]-1-[3-(1-
methyl-1H-pyrazol-
4-yl)-5-oxo-5H-
benzo-
[4,5]cyclohepta[1,2
-b]pyridin-7-yl]-
methanesulfonamid
e

506.1 506.1

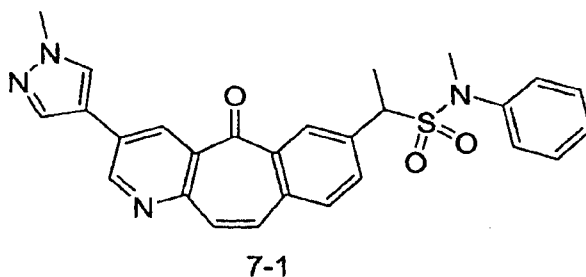
102

6-71		N-ethyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)-methanesulfonamide	500.2	500.1
6-72		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-pyridin-4-ylmethanesulfonamide; isolated as the TFA salt	458.1	458.1
6-73		N-(2-hydroxyethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)-methanesulfonamide	516.2	516.1
6-74		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-pyridin-2-ylmethane-	458.1	458.1

103

sulfonamide

6-75		N-(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-7-yl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-methanesulfonamide	498.2	498.1
6-76		1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)-ethanesulfonamide	486.2	486.0

EXAMPLE 7

5

N-methyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-phenylethanesulfonamide (Compound 7-1).

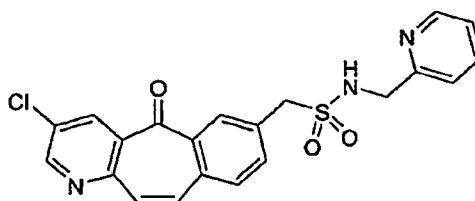
Lithium bis(trimethylsilyl)amide (1063 μ l, 1.063 mmol, 1 M in THF) was added to a solution of N-methyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-

104

N-phenylmethanesulfonamide (250 mg, 0.531 mmol) in THF (5.3 mL) at -78 °C. After stirring for 30 minutes at -78 °C, the solution was warmed to room temperature and then cooled to -78 °C before adding a solution of methyl iodide (100 µl, 1.594 mmol) in THF (3.75 mL) dropwise. After 2 hours, the reaction was warmed to room temperature, acidified with aqueous ammonium chloride (saturated) and water (75 mL), then extracted with dichloromethane (3 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL x 2), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a yellow solid. LRMS (APCI) calculated for C₂₇H₂₄N₄O₃S [M+H]⁺, 485.2; found 485.1.

EXAMPLE 8

1-[3-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)methanesulfonamide (Compound 8-2).

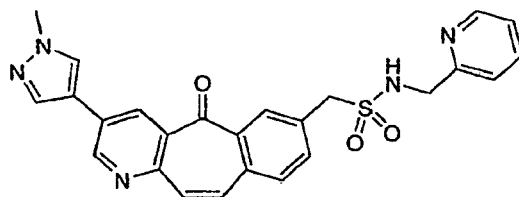


8-1

Step 1: 1-(3-Chloro-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)methanesulfonamide (Compound 8-1).

2-Aminomethylpyridine (55.9 ml, 546 mmol) was added to a solution of 1-(3-chloro-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl)-*N*-methyl-*N*-phenylmethanesulfonamide (51.6g, 121 mmol) in *N*-methyl-2-pyrrolidinone (1214 ml) at room temperature. The solution was then heated to 130-135 °C for 2 h in a pre-warmed oil bath. The solution was then cooled to room temperature and poured into aqueous sodium hydrogen carbonate (saturated, 3.0 L) and 500 mL ice-water and extracted with ethyl acetate (3 x 500 mL). The combined organics were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes gradient) to afford the title compound as a yellow solid. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.99 (d, 1H); 8.47 (d, 1H); 8.46 (m, 1H); 8.16 (d, 1H); 7.81 (m, 3H); 7.76 (m, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.25 (m, 1H); 4.63 (s, 2H); 4.22 (d, 2H). LRMS (APCI) calculated for C₂₁H₁₇ClN₃O₃S [M+H]⁺, 426.1; found 426.0.

109

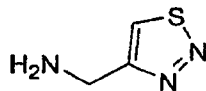


8-2

Step 2: 1-[3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)methanesulfonamide (Compound 8-2).

1-(3-Chloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl)-N-(pyridin-2-ylmethyl)methanesulfonamide (31.0g, 72.8 mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H pyrazole (22.72 g, 109 mmol), potassium fluoride (13.96 g, 240 mmol), tri-*t*-butylphosphonium tetrafluoroborate (2.112 g, 7.28 mmol), and Pd₂(dba)₃ (3.33 g, 3.64 mmol) were placed in a flask under an atmosphere of argon. DMF (364 ml) was added and argon was bubbled through the solution for several minutes. The solution was then heated at 130 °C for 6 h. The mixture was then cooled to room temperature, aqueous sodium hydrogen carbonate (saturated, 2000 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (10 x 500 mL). The combined organic fractions were dried (anhydrous Na₂SO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC Reverse phase (C-18), eluting with Acetonitrile/Water + 0.05% TFA to afford the title compound as a pale yellow solid. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (d, 1H); 8.53 (d, 1H); 8.47 (m, 1H); 8.46 (m, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.78 (m, 4H); 7.39 (m, 2H); 7.32 (d, 1H); 7.24 (m, 1H); 4.63 (s, 2H); 4.22 (d, 1H); 3.88 (s, 3H). LRMS (APCI) calculated for C₂₅H₂₁N₅O₃S [M+H]⁺, 472.1; found 472.1.

EXAMPLE 9



9-1

Step 1: 1-(2,4-dimethoxyphenyl)-N-(1,2,3-thiadiazol-4-ylmethyl)methanamine.

To a solution of 1,2,3-thiadiazole-4-carboxaldehyde (750 mg, 6.57 mmol) and 2,4-dimethoxybenzylamine (1086 µl, 7.23 mmol) in 1,2-dichloroethane (13.1 mL) at 0 °C was added molecular sieves (powdered, 4A) (2.50g, 6.57 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (1950 mg, 9.20 mmol). The reaction was allowed to warm to room temperature with stirring overnight. Then, the resulting suspension was poured into dichloromethane (75 mL) and aqueous sodium hydrogen carbonate (saturated, 75mL). The layers were mixed and then filtered through celite. The aqueous layer was then extracted with

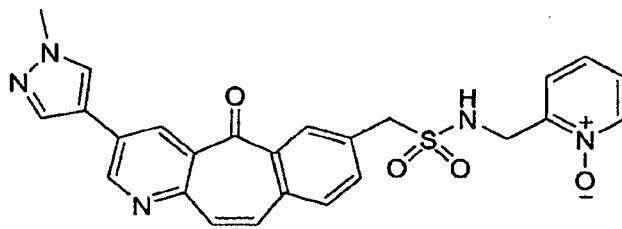
106

dichloromethane (3 x 50 mL) and the combined organics were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes + 1% triethylamine gradient) to afford the title compound as a pale yellow liquid. LRMS (APCI) calculated for C₁₂H₁₆N₃O₂S [M+H]⁺, 266.1; found 266.1.

Step 2: 1-(1,2,3-Thiadiazol-4-yl)methanamine (Compound 9-1).

Trifluoroacetic acid (2.91 mL) was added to a solution of 1-(2,4-dimethoxyphenyl)-N-(1,2,3-thiadiazol-4-ylmethyl)methanamine (0.483 g, 1.820 mmol) in dichloromethane (4.37 mL) at 0 °C. After 1 h, the reaction was warmed to room temperature and allowed to stir for an additional 3 h. Then, the reaction was heated to 60-70 °C in a sealed tube for 96 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in dichloromethane (20 mL) and passed through a series of seven StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP SPE columns (0.9 mmol HCO₃/tube), rinsing with methanol. The filtrates were combined and concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a colorless oil. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-D₆) δ 9.21 (d, 1H); 8.53 (d, 1H); 8.47 (m, 1H); 8.46 (m, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.78 (m, 4H); 7.39 (m, 2H); 7.32 (d, 1H); 7.24 (m, 1H); 4.63 (s, 2H); 4.22 (d, 1H); 3.88 (s, 3H). LRMS (APCI) calculated for C₃H₆N₃S [M+H]⁺, 116.0; found 116.1.

EXAMPLE 10



1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(1-oxidopyridin-2-yl)methyl]methanesulfonamide (Compound 10-1)

3-Chloroperoxybenzoic acid (26.1 mg, 0.106 mmol) was added to a solution of 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)methanesulfonamide (50 mg, 0.106 mmol) in dichloromethane (1.06 mL) at 0 °C. After 15 min., the reaction was allowed to warm to room temperature and stirring was continued for 6 hr. Then, aqueous sodium hydrogen carbonate (saturated, 50 mL) was added, and the mixture was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with aqueous sodium hydrogen carbonate (saturated, 2 x 75 mL), dried

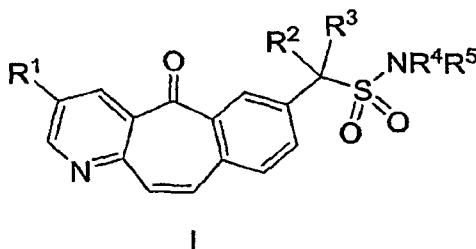
10X

over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC Reverse phase (C-18), eluting with Acetonitrile/Water + 0.05% TFA, to afford the title compound as a yellow solid. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-D₆) δ 9.21 (d, 1 H); 8.53 (d, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.80 (m, 3H); 7.46 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.34 (m, 3H); 4.71 (s, 2H); 4.27 (d, 2H); 3.88 (s, 3H). LRMS (APCI) calculated for C₂₅H₂₁N₅O₄S [M+H]⁺, 488.1; found 488.1.

108

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of Formula I:



- 5 or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

a is independently 0 or 1;

b is independently 0 or 1;

m is independently 0, 1, or 2;

- 10 R¹ is selected from hydrogen, OH, -O-C₁₋₆alkyl, -O-aryl, -O-heterocyclyl, SH, -S-C₁₋₆alkyl, -S-aryl, -S-heterocyclyl, aryl, heterocyclyl and NR⁸R⁹; said alkyl, aryl and heterocyclyl group optionally substituted with one to five substituents, each substituent independently selected from R⁶;

- 15 R² and R³ are independently selected from: hydrogen, halo, (C=O)_aO_bC₁₋₁₀ alkyl, (C=O)_aO_baryl, (C=O)_aO_b heterocyclyl, O_bC₁₋₆ perfluoroalkyl, or (C=O)_aO_bC₃₋₈ cycloalkyl, said alkyl, aryl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁷;

- 20 R⁴ and R⁵ are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, aryl, heterocyclyl, OH, -O-C₁₋₆alkyl, (C₁₋₃)perfluoroalkyl, each alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl and aryl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R⁶;

- 25 R⁶ independently is: (C=O)_aO_bC₁₋₁₀ alkyl, (C=O)_aO_baryl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, (C=O)_aO_b heterocyclyl, CO₂H, halo, CN, OH, O_bC₁₋₆ perfluoroalkyl, O_a(C=O)_bNR⁸R⁹, S(O)_mR^a, S(O)₂NR⁸R⁹, OS(=O)R^a, oxo, CHO, (N=O)R⁸R⁹, or (C=O)_aO_bC₃₋₈ cycloalkyl,

- 30 said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁷;

109

R⁷ is independently selected from: (C=O)_aO_b(C₁-C₁₀)alkyl, O_b(C₁-C₃)perfluoroalkyl, oxo, OH, halo, CN, (C₂-C₁₀)alkenyl, (C₂-C₁₀)alkynyl, (C=O)_aO_b(C₃-C₆)cycloalkyl, (C=O)_aO_b(C₀-C₆)alkylene-aryl, (C=O)_aO_b(C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl, (C=O)_aO_b(C₀-C₆)alkylene-N(R^b)₂, C(O)R^a, (C₀-C₆)alkylene-CO₂R^a, C(O)H, (C₀-C₆)alkylene-CO₂H, C(O)N(R^b)₂, S(O)_mR^a, and S(O)₂NR⁸R⁹;

said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^b, OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CO₂H, CN, O(C=O)C₁-C₆ alkyl, oxo, and N(R^b)₂;

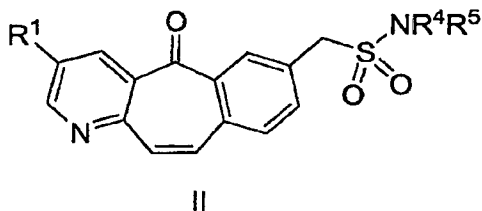
R⁸ and R⁹ are independently selected from: H, (C=O)O_bC₁-C₁₀ alkyl, (C=O)O_bC₃-C₈ cycloalkyl, (C=O)O_baryl, (C=O)O_bheterocyclyl, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, heterocyclyl, C₃-C₈ cycloalkyl, SO₂R^a, and (C=O)NR^b₂, said alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, alkenyl, and alkynyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁶, or

R⁸ and R⁹ can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁷;

R^a is independently selected from: (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, aryl, -(C₁-C₆)alkylenearyl, heterocyclyl and -(C₁-C₆)alkyleneheterocyclyl; and

R^b is independently selected from: H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, -(C₁-C₆)alkylenearyl, heterocyclyl, -(C₁-C₆)alkyleneheterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C=O)OC₁-C₆ alkyl, (C=O)C₁-C₆ alkyl or S(O)₂R^a.

2. The compound according to Claim 1 of the Formula II:



or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

110

a is independently 0 or 1;
b is independently 0 or 1;
m is independently 0, 1, or 2;

5 R^1 is selected from hydrogen, OH, -O-C₁₋₆alkyl, -O-aryl, -O-heterocyclyl, SH, -S-C₁₋₆alkyl, -S-aryl, -S-heterocyclyl, aryl, heterocyclyl and NR⁸R⁹; said alkyl, aryl and heterocyclyl group optionally substituted with one to five substituents, each substituent independently selected from R⁶;

10 R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, aryl, heterocyclyl, OH, -O-C₁₋₆alkyl, (C₁₋₃)perfluoroalkyl, each alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl and aryl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R⁶;

15 R^6 independently is: (C=O)_aO_bC₁₋₁₀ alkyl, (C=O)_aO_baryl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, (C=O)_aO_b heterocyclyl, CO₂H, halo, CN, OH, O_bC₁₋₆ perfluoroalkyl, O_a(C=O)_bNR⁸R⁹, S(O)_mR^a, S(O)₂NR⁸R⁹, OS(=O)R^a, oxo, CHO, (N=O)R⁸R⁹, or (C=O)_aO_bC₃₋₈ cycloalkyl, said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁷;

25 R^7 is independently selected from: (C=O)_aO_b(C₁₋₁₀)alkyl, O_b(C₁₋₃)perfluoroalkyl, oxo, OH, halo, CN, (C₂₋₁₀)alkenyl, (C₂₋₁₀)alkynyl, (C=O)_aO_b(C₃₋₆)cycloalkyl, (C=O)_aO_b(C₀₋₆)alkylene-aryl, (C=O)_aO_b(C₀₋₆)alkylene-heterocyclyl, (C=O)_aO_b(C₀₋₆)alkylene-N(R^b)₂, C(O)R^a, (C₀₋₆)alkylene-CO₂R^a, C(O)H, (C₀₋₆)alkylene-CO₂H, C(O)N(R^b)₂, S(O)_mR^a, and S(O)₂NR⁸R⁹; said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^b, OH, (C₁₋₆)alkoxy, halogen, CO₂H, CN, O(C=O)C₁₋₆ alkyl, oxo, and N(R^b)₂;

30 R^8 and R^9 are independently selected from: H, (C=O)O_bC₁₋₁₀ alkyl, (C=O)O_bC₃₋₈ cycloalkyl, (C=O)O_baryl, (C=O)O_bheterocyclyl, C₁₋₁₀ alkyl, aryl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, heterocyclyl, C₃₋₈ cycloalkyl, SO₂R^a, and (C=O)NR^b₂, said alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, alkenyl, and alkynyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁶, or

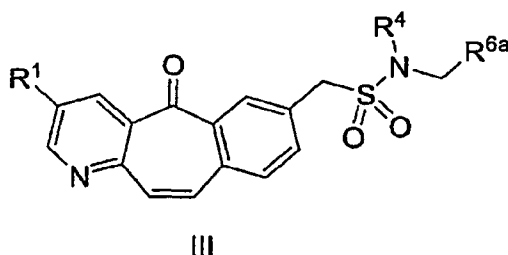
R^8 and R^9 can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally

containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁷;

R^a is independently selected from: (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, aryl, -(C₁-C₆)alkylenearyl, heterocyclyl and -(C₁-C₆)alkyleneheterocyclyl; and

R^b is independently selected from: H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, -(C₁-C₆)alkylenearyl, heterocyclyl, -(C₁-C₆)alkyleneheterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C=O)OC₁-C₆ alkyl, (C=O)C₁-C₆ alkyl or S(O)₂R^a.

3. The compound according to Claim 2 of the Formula III:



or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

a is independently 0 or 1;
b is independently 0 or 1;
m is independently 0, 1, or 2;

R¹ is selected from OH, -O-C₁-₆alkyl, -O-aryl, -O-heterocyclyl, aryl, heterocyclyl and NR⁸R⁹; said alkyl, aryl and heterocyclyl group optionally substituted with one to five substituents, each substituent independently selected from R⁶;

R⁴ is selected from hydrogen, C₁-₆alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, aryl, heterocyclyl, OH, -O-C₁-₆alkyl, (C₁-C₃)perfluoroalkyl, each alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl and aryl optionally substituted with one to three substituents, each substituent independently selected from R⁶;

R⁶ independently is: (C=O)_aO_bC₁-C₁₀ alkyl, (C=O)_aO_baryl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, (C=O)_aO_b heterocyclyl, CO₂H, halo, CN, OH, O_bC₁-C₆ perfluoroalkyl, O_a(C=O)_bNR⁸R⁹, S(O)_mR^a, S(O)₂NR⁸R⁹, OS(=O)R^a, oxo, CHO, (N=O)R⁸R⁹, or (C=O)_aO_bC₃-C₈ cycloalkyl,

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁷;

5 R^{6a} is selected from: C₁-C₁₀ alkyl, aryl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, heterocyclyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ perfluoroalkyl, (C=O)_bNR⁸R⁹, S(O)_mR^a or S(O)₂NR⁸R⁹,

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁷;

10 R⁷ is independently selected from: (C=O)_aO_b(C₁-C₁₀)alkyl, O_b(C₁-C₃)perfluoroalkyl, oxo, OH, halo, CN, (C₂-C₁₀)alkenyl, (C₂-C₁₀)alkynyl, (C=O)_aO_b(C₃-C₆)cycloalkyl, (C=O)_aO_b(C₀-C₆)alkylene-aryl, (C=O)_aO_b(C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl, (C=O)_aO_b(C₀-C₆)alkylene-N(R^b)₂, C(O)R^a, (C₀-C₆)alkylene-CO₂R^a, C(O)H, (C₀-C₆)alkylene-CO₂H, C(O)N(R^b)₂, S(O)_mR^a, and S(O)₂NR⁸R⁹;

15 said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^b, OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CO₂H, CN, O(C=O)C₁-C₆ alkyl, oxo, and N(R^b)₂;

20 R⁸ and R⁹ are independently selected from: H, (C=O)O_bC₁-C₁₀ alkyl, (C=O)O_bC₃-C₈ cycloalkyl, (C=O)O_baryl, (C=O)O_bheterocyclyl, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, heterocyclyl, C₃-C₈ cycloalkyl, SO₂R^a, and (C=O)NR^b₂, said alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, alkenyl, and alkynyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁶, or

25 R⁸ and R⁹ can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁷;

30 R^a is independently selected from: (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, aryl, -(C₁-C₆)alkylenearyl, heterocyclyl and -(C₁-C₆)alkyleneheterocyclyl; and

35 R^b is independently selected from: H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, -(C₁-C₆)alkylenearyl, heterocyclyl, -(C₁-C₆)alkyleneheterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C=O)OC₁-C₆ alkyl, (C=O)C₁-C₆ alkyl or S(O)₂R^a.

113

4. A compound selected from:

- N,N*-Dimethyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- 5 1-[3-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]-*N*-phenylmethanesulfonamide;
- 1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- 10 *N*-methyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- N*-benzyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- N*-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- 15 1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]-*N*-(1-phenylethyl)methanesulfonamide;
- N*-(4-methylbenzyl)-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- N*-(3-methylbenzyl)-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- 20 *N*-(2-methylbenzyl)-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- N*-(3-methoxybenzyl)-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- 25 *N*-(4-methoxybenzyl)-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- N*-(4-fluorobenzyl)-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- N*-(3,4-difluorobenzyl)-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- 30 *N*-(2,4-difluorobenzyl)-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- 1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]-*N*-(2-phenylethyl)methanesulfonamide;
- 35 *N*-(cyclohexylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- N*-isobutyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

114

- N*-(3-methylbutyl)-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- N*-[(1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- 5 *N*-(3-furylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- 1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]-*N*-propylmethanesulfonamide;
- N*-[(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- 10 1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)methanesulfonamide;
- 1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]-*N*-[(3-methylpyridin-2-yl)methyl]methanesulfonamide;
- 15 1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]-*N*-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]methyl}methanesulfonamide;
- 1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)methanesulfonamide;
- 1,1-Difluoro-*N,N*-dimethyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- 20 1-Fluoro-*N,N*-dimethyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- N*-methyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]-*N*-phenylmethanesulfonamide;
- 25 1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]-*N*-pyridin-3-ylmethanesulfonamide;
- 1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]-*N*-(1,3-thiazol-2-ylmethyl)methanesulfonamide;
- N*-[(5-methylpyrazin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- 30 *N*-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- 1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-5-ylmethyl)methanesulfonamide;
- 35 *N*-(1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
- N*-(1*H*-imidazol-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

115

N-(1H-indol-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1,3-thiazol-5-ylmethyl)methanesulfonamide;

5 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(3-methylpyridin-4-yl)methyl]methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(3-thienylmethyl)methanesulfonamide;

N-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-

10 benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-[(3-methylisoxazol-5-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

15 N-[(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-

20 benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-(imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-6-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-[(3-methylimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-6-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

25 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(3-phenylisoxazol-5-yl)methyl]methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]methanesulfonamide;

30 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)methyl]methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]methanesulfonamide;

35 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(3-pyridin-2-ylisoxazol-5-yl)methyl]methanesulfonamide;

N-[4-(1H-imidazol-4-yl)benzyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

116

N-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-(isothiazol-4-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

5 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-{[4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]methyl}-methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-{[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]methyl}-methanesulfonamide;

10 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-{[6-(trifluoromethyl)-pyridin-2-yl]methyl}-methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)methanesulfonamide;

N~2~-({[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methyl} sulfonyl)glycinamide;

15 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-{[2-(2-thienyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}methanesulfonamide;

N-[(2-benzyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

20 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1H-pyrazol-3-ylmethyl)methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1,2,3-thiadiazol-4-ylmethyl)methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridazin-4-ylmethyl)methanesulfonamide;

25 N-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

30 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-3-ylmethyl)methanesulfonamide;

N-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

35 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1,3-oxazol-2-ylmethyl)methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]methanesulfonamide;

117

- 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]methanesulfonamide;
N-(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-3-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
5 N-[(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1H-pyrazol-5-ylmethyl)methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1H-
10 1,2,3-triazol-4-ylmethyl)methanesulfonamide;
N-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyrimidin-2-ylmethyl)methanesulfonamide;
15 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyrimidin-4-ylmethyl)methanesulfonamide;
N-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
N-(isothiazol-4-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-
20 b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
N-[(3,5-difluoropyridin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1,3-thiazol-4-ylmethyl)methanesulfonamide;
25 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyrazin-2-ylmethyl)methanesulfonamide;
N-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1,3-oxazol-4-ylmethyl)methanesulfonamide;
30 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyrimidin-5-ylmethyl)methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)methyl]methanesulfonamide;
35 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(6-methylpyridin-2-yl)methyl]methanesulfonamide;
1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-ylmethyl)methanesulfonamide;

119

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(1-pyridin-2-ylethyl)methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridazin-3-ylmethyl)methanesulfonamide;

5 N-[(5-fluoropyridin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-[(3-fluoropyridin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

10 N-[(6-fluoropyridin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-[(6-bromopyridin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-[(5-chloropyridin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

15 N-[(6-chloropyridin-2-yl)methyl]-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

N-ethyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)methanesulfonamide;

20 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-pyridin-4-ylmethane-sulfonamide;

N-(2-hydroxyethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-pyridin-2-ylmethanesulfonamide;

25 N-(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-7-yl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]methanesulfonamide;

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)ethanesulfonamide;

N-methyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-phenylethanesulfonamide;

30 1-[3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)methanesulfonamide;

1-[3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)methanesulfonamide; and

35 1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]-N-[(1-oxidopyridin-2-yl)methyl]methanesulfonamide

or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof.

119

5. A pharmaceutical composition that is comprised of a compound in accordance with Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 6. A method of treating or preventing cancer in a mammal in need of such treatment that is comprised of administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

10 7. A method of treating cancer or preventing cancer in accordance with Claim 6 wherein the cancer is selected from cancers of the brain, genitourinary tract, lymphatic system, stomach, larynx and lung.

15 8. A method of treating or preventing cancer in accordance with Claim 6 wherein the cancer is selected from histiocytic lymphoma, lung adenocarcinoma, small cell lung cancers, pancreatic cancer, liver cancer, gastric cancer, colon cancer, multiple myeloma, glioblastomas and breast carcinoma.

20 9. A method of using the compound according to Claim 1 for the preparation of a medicament useful in treating or preventing cancer in a mammal in need of such treatment.

10 10. A method of using the compound according to Claim 1 for the preparation of a medicament useful in inhibiting the receptor tyrosine kinase MET in a mammal in need of such treatment.

25 11. A method of using the compound according to Claim 1 for the preparation of a medicament useful in preventing or modulating metastasis of cancer in a mammal in need of such treatment.

30 12. The method of using the compound in accordance with Claim 11 wherein the cancer is selected from ovarian cancer, childhood hepatocellular carcinoma, metastatic head and neck squamous cell carcinomas, gastric cancer, breast cancer, colorectal cancer, cervical cancer, lung cancer, nasopharyngeal cancer, pancreatic cancer, glioblastoma and sarcomas.

2/2 744

120

SEQUENCE LISTING

<110> Merck & Co., Inc.
Dinsmore, Christopher J.
Katcher, Matthew H.
Northrup, Alan B.

<120> TYROSINE KINASE INHIBITORS

<130> PCT 22234

<160> 1

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely Synthetic Amino Acid Sequence

<221> AMIDATION
<222> (15)...(15)

<400> 1
Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu
1 5 10 15

72

TÍTULO DE LA INVENCION

INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a compuestos de 5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2]piridina que son inhibidores de tirosina quinasas, en particular la tirosina quinasa receptora MET, y son útiles en el tratamiento de enfermedades de proliferación celular, por ejemplo cáncer, hiperplasias, reestenosis, hipertrofia cardiaca, trastornos inmunitarios e inflamación.

10 Estudios de rutas de transducción celular han generado diversas dianas moleculares prometedoras para inhibición terapéutica en terapia del cáncer. Las tirosina quinasas receptoras (RTK) representan una clase importante de tales dianas terapéuticas. Recientemente, los miembros de la familia de protooncogenes MET, una subfamilia de tirosina quinasas receptoras, han atraído atención especial a la asociación entre invasión y metástasis. La familia MET, que incluye receptores MET (también referidos como c-Met) y RON, pueden funcionar como oncogenes como la mayoría de las tirosina
15 quinasas. MET ha estado mostrando estar sobreexpresado y/o mutado en una diversidad de malignidades. Un número de mutaciones activadoras de MET, muchas de las cuales están localizadas en el dominio de la tirosina quinasa, se han detectado en diversos tumores sólidos y se han implicado en invasión y metástasis de células tumorales.

20 El protooncogén c-Met codifica la tirosina quinasa receptora MET. El receptor MET es un complejo dimérico glicosilado de aproximadamente 190 kDa compuesto de una cadena alfa de 50 kDa unida por enlace disulfuro a una cadena beta de 145 kDa. La cadena alfa se encuentra extracelularmente mientras la cadena beta contiene dominios extracelulares, transmembrana y citosólicos. MET está sintetizada como un precursor y se escinde proteolíticamente para producir subunidades alfa y beta maduras. Ello manifiesta similitudes estructurales con semaforina y plexinas, una familia receptora de
25 ligando que está implicada en interacción célula-célula.

El ligando natural para MET es factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), un miembro heterodimérico unido a disulfuro de la familia del factor de dispersión que se produce predominantemente por células mesenquimales y actúa principalmente en células epiteliales y endoteliales que expresan MET en un modo endocrino y/o paraendocrino. HGF tiene alguna homología con plasminógeno.

30 Se sabe que estimulación de factor de crecimiento por medio de hepatocitos de MET (también conocido como factor de dispersión, HGF/SF) da como resultado una plétora de efectos biológicos y bioquímicos en la célula. La activación de señalización de c-Met puede conducir a una amplia colección de respuestas celulares que incluyen proliferación, supervivencia, angiogénesis, curación de heridas, regeneración tisular, dispersión, movilidad, invasión y morfogénesis ramificada. La
35 señalización de HGF/MET también juega un papel principal en el crecimiento invasivo que se encuentra en la mayoría de los tejidos, incluyendo cartílago, hueso, vasos sanguíneos, y neuronas.

Diversas mutaciones de c-Met se ha descrito bien en tumores sólidos múltiples y algunas malignidades hematológicas. Los ejemplos de mutación de c-Met prototípicos se ven en carcinoma renal

papilar humano hereditario y esporádico (Schmidt, L. y col., *Nat. Tenet.* 1997, 16, 68-73; Jeffers, M. y col., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1997, 94, 11445-11500). Otros ejemplos reportados de mutaciones de c-Met incluyen cáncer ovárico, carcinoma hepatocelular infantil, carcinomas de células escamosas de cabeza de útero y cuello de útero y cánceres gástricos. HGF/MET han mostrado inhibir anoikis, muerte celular programada inducida por suspensión (apoptosis), en células de carcinoma de células escamosas de cabeza de útero y cuello de útero.

La señalización de MET está implicada en diversos cánceres, especialmente el renal. Se ha establecido también el nexo entre MET y cáncer colorrectal. El análisis de la expresión de c-Met durante la progresión de cáncer colorrectal mostró que el 50% de los especímenes de carcinoma analizados expresaron niveles mayores de 5-50 veces de transcritos de mRNA de MET y proteína frente a la mucosa colónica normal. Además, cuando se compara con el tumor primario, el 70% de las metástasis del hígado del cáncer colorrectal mostró sobreexpresión de MET.

MET está implicado también en glioblastoma. Los gliomas malignos en alto grado son los cánceres más comunes del sistema nervioso central. A pesar del tratamiento con resección quirúrgica, terapia de radiación, y quimioterapia, la supervivencia general promedio es < 1,5 años, y unos pocos pacientes sobreviven durante > 3 años. Los gliomas malignos humanos expresan frecuentemente tanto HGF como MET, lo cual puede establecer un bucle autocrino de significancia biológica. La expresión de MET en glioma correlaciona con el grado de glioma, y un análisis de especímenes de tumor humano mostró que los gliomas malignos tienen un contenido de HGF 7 veces mayor que los gliomas de bajo grado. Estudios múltiples han demostrado que los gliomas humanos frecuentemente coexpresan HGF y MET y que altos niveles de expresión están asociados con progresión maligna. Se sabe adicionalmente que HGF-MET es capaz de activar Akt y proteger líneas celulares de glioma de muerte apoptótica, tanto *in vitro* como *in vivo*.

RON comparte una estructura, características bioquímicas, y propiedades biológicas similares con MET. Estudios han mostrado sobreexpresión de RON en una fracción significativa de carcinomas de mama y adenocarcinomas colorrectales, pero no en epitelios de mama normales o en lesiones benignas. Experimentos de entrecruzamiento han mostrado que RON y MET forman un complejo no covalente en la superficie celular y cooperan en señalización intracelular. Los genes de RON y MET se coexpresan significativamente en movilidad e invasividad de células de cáncer ovárico. Esto sugiere que la coexpresión de estos dos receptores relacionados pudo conferir una ventaja selectiva a células de carcinoma ovárico durante bien la aparición o bien la progresión del tumor.

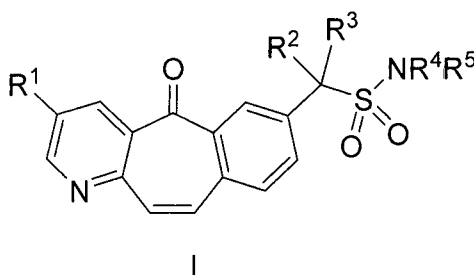
Un número de revisiones de MET y su función como un oncogén se ha publicado recientemente: *Cancer and Metastasis Review* 22:309-325 (2003); *Nature Reviews/Molecular Cell Biology* 4:915-925 (2003); *Nature Reviews/Cancer* 2:289-300 (2002).

Dado que la desregulación de la señalización de HGF/MET se ha implicado como un factor en tumorigénesis y progresión de la enfermedad en muchos tumores, se deberían investigar diferentes estrategias para la inhibición terapéutica de esta molécula de RTK importante. Los inhibidores de moléculas pequeñas específicas frente a señalización de HGF/MET y frente a señalización de

RON/MET tienen valor terapéutico importante para el tratamiento de cánceres en los cuales la actividad de Met contribuye al fenotipo invasivo/metastásico.

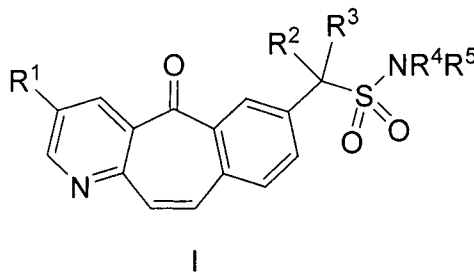
SUMARIO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a derivados de 5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina, que son útiles para tratar enfermedades proliferativas celulares, para tratar trastornos asociados con actividad de MET, y para inhibir la tirosina quinasa de receptor MET. Los compuestos actuales presentan inhibición dependiente de tiempo reducida de las enzimas que metabolizan citocromo P450, especialmente inhibición dependiente de tiempo de CYP3A4. Los compuestos de la invención pueden
10 estar ilustrados por la fórmula I:



DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de esta invención son útiles en la inhibición de tirosina quinasas, en particular la tirosina quinasa de receptor MET, y se ilustran mediante un compuesto de fórmula I:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en la que

a es independientemente 0 ó 1;

b es independientemente 0 ó 1;

m es independientemente 0, 1, ó 2;

20

R^1 está seleccionada de hidrógeno, OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-arilo, -O-heterociclilo, SH, -S-alquilo C₁₋₆, -S-arilo, -S-heterociclilo, arilo, heterociclilo y NR⁸R⁹; dicho grupo alquilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionados de R⁶;

25

124

R^2 y R^3 están independientemente seleccionados de: hidrógeno, halo, $(C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)_aO_b$ arilo, heterociclilo $(C=O)_aO_b$, O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo $(C=O)_aO_bC_3-C_8$, dichos alquilo, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^7 ;

5

R^4 y R^5 están independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_1-6 , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , arilo, heterociclilo, OH, -O-alquilo C_1-6 , perfluoroalquilo (C_1-C_3) , cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R^6 ;

10

R^6 es independientemente: $(C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , arilo $(C=O)_aO_b$, alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , heterociclilo $(C=O)_aO_b$, CO_2H , halo, CN, OH, O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, $S(O)_mR^a$, $S(O)_2NR^8R^9$, $OS(=O)R^a$, oxo, CHO, $(N=O)R^8R^9$, o $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , dichos alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^7 ;

15

R^7 está independientemente seleccionado de: $(C=O)_aO_b$ alquilo (C_1-C_{10}) , O_b perfluoroalquilo (C_1-C_3) , oxo, OH, halo, CN, alquenilo (C_2-C_{10}) , alquinilo (C_2-C_{10}) , $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo (C_3-C_6) , $(C=O)_aO_b$ alquilenilo (C_0-C_6) -arilo, $(C=O)_aO_b$ alquilenilo (C_0-C_6) -heterociclilo, $(C=O)_aO_b$ alquilenilo (C_0-C_6) - $N(R^b)_2$, $C(O)R^a$, alquilenilo (C_0-C_6) - CO_2R^a , $C(O)H$, alquilenilo (C_0-C_6) - CO_2H , $C(O)N(R^b)_2$, $S(O)_mR^a$, y $S(O)_2NR^8R^9$; dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^b , OH, alcoxi (C_1-C_6) , halógeno, CO_2H , CN, $O(C=O)$ alquilo C_1-C_6 , oxo, y $N(R^b)_2$;

20

25

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de: H, $(C=O)O_b$ alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)O_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , $(C=O)O_b$ arilo, $(C=O)O_b$ heterociclilo, alquilo C_1-C_{10} , arilo, alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , SO_2R^a , y $(C=O)NR^b_2$, dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquenilo, y alquinilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^6 , o

30

R^8 y R^9 se pueden tomar conjuntamente con el nitrógeno al cual se han anclado para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo y que contienen opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, dicho heterociclo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^7 ;

35

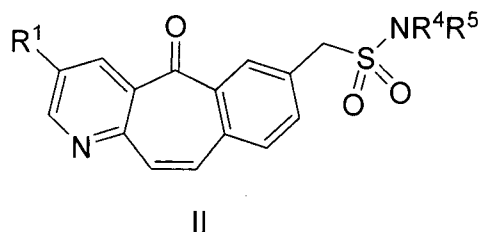
R^a está independientemente seleccionado de: alquilo (C_1-C_6) , alquenilo (C_2-C_6) , cicloalquilo (C_3-C_6) , arilo, -alquilenilo (C_1-C_6) arilo, heterociclilo y -alquilenilo (C_1-C_6) heterociclilo; y



R^b está independientemente seleccionado de: H, alquilo (C_1-C_6), arilo, -alquileo (C_1-C_6)arilo, heterociclilo, -alquileo (C_1-C_6)heterociclilo, cicloalquilo (C_3-C_6), $(C=O)O$ alquilo C_1-C_6 , $(C=O)$ alquilo C_1-C_6 o $S(O)_2R^a$.

5

Otra realización de la presente invención se ilustra mediante un compuesto de fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en la que

a es independientemente 0 ó 1;

10 b es independientemente 0 ó 1;

m es independientemente 0, 1, ó 2;

R^1 está seleccionada de hidrógeno, OH, -O-alquilo C_1-6 , -O-arilo, -O-heterociclilo, SH, -S-alquilo C_1-6 , -S-arilo, -S-heterociclilo, arilo, heterociclilo y NR^8R^9 ; dicho grupo alquilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R^6 ;

15

R^4 y R^5 están independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_1-6 , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , arilo, heterociclilo, OH, -O-alquilo C_1-6 , perfluoroalquilo (C_1-C_3), cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R^6 ;

20

R^6 es independientemente: $(C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , arilo $(C=O)_aO_b$, alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , heterociclilo $(C=O)_aO_b$, CO_2H , halo, CN, OH, O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, $S(O)_mR^a$, $S(O)_2NR^8R^9$, $OS(=O)R^a$, oxo, CHO, $(N=O)R^8R^9$, o $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , dichos alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^7 ;

25

R^7 está independientemente seleccionado de: $(C=O)_aO_b$ alquilo (C_1-C_{10}), O_b perfluoroalquilo (C_1-C_3), oxo, OH, halo, CN, alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo (C_3-C_6), $(C=O)_aO_b$ alquileo (C_0-C_6)-arilo, $(C=O)_aO_b$ alquileo (C_0-C_6)-heterociclilo, $(C=O)_aO_b$ alquileo (C_0-C_6)- $N(R^b)_2$, $C(O)R^a$, alquileo (C_0-C_6)- CO_2R^a , $C(O)H$, alquileo (C_0-C_6)- CO_2H , $C(O)N(R^b)_2$,

30

126

$S(O)_mR^a$, y $S(O)_2NR^8R^9$; dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, y heterociclilo está opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^b , OH, alcoxi (C₁-C₆), halógeno, CO₂H, CN, O(C=O)alquilo C₁-C₆, oxo, y $N(R^b)_2$;

- 5 R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de: H, (C=O)O_balquilo C₁-C₁₀, (C=O)O_bcicloalquilo C₃-C₈, (C=O)O_barilo, (C=O)O_bheterociclilo, alquilo C₁-C₁₀, arilo, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, SO₂R^a, y (C=O)NR^b₂, dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquenilo, y alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^6 , o

10

R^8 y R^9 se pueden tomar conjuntamente con el nitrógeno al cual se han anclado para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo y que contienen opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, dicho heterociclo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^7 ;

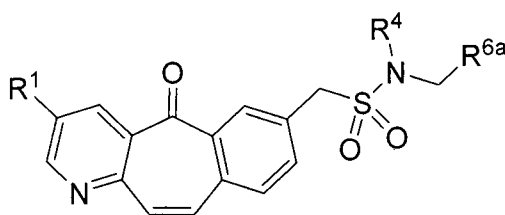
15

R^a está independientemente seleccionado de: alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, -alquileo (C₁-C₆)arilo, heterociclilo y -alquileo (C₁-C₆)heterociclilo; y

20

R^b está independientemente seleccionado de: H, alquilo (C₁-C₆), arilo, -alquileo (C₁-C₆)arilo, heterociclilo, -alquileo (C₁-C₆)heterociclilo, cicloalquilo (C₃-C₆), (C=O)Oalquilo C₁-C₆, (C=O)alquilo C₁-C₆ o $S(O)_2R^a$.

Una realización adicional de la presente invención se ilustra mediante un compuesto de fórmula III:



III

25

o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en la que

- a es independientemente 0 ó 1;
 b es independientemente 0 ó 1;
 m es independientemente 0, 1, ó 2;

30

127

R^1 se selecciona de OH, -O-alquilo C_1-6 , -O-arilo, -O-heterociclilo, arilo, heterociclilo y NR^8R^9 ; dichos grupos alquilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R^6 ;

5 R^4 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_1-6 , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , arilo, heterociclilo, OH, -O-alquilo C_1-6 , perfluoroalquilo (C_1-C_3), cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R^6 ;

10 R^6 es independientemente: $(C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , arilo $(C=O)_aO_b$, alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , heterociclilo $(C=O)_aO_b$, CO_2H , halo, CN, OH, O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, $S(O)_mR^a$, $S(O)_2NR^8R^9$, $OS(=O)R^a$, oxo, CHO, $(N=O)R^8R^9$, o $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , dichos alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^7 ;

15 R^{6a} está seleccionado de: alquilo C_1-C_{10} , arilo, alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , perfluoroalquilo C_1-C_6 , $(C=O)_bNR^8R^9$, $S(O)_mR^a$ o $S(O)_2NR^8R^9$, dichos alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^9 ;

20 R^7 está independientemente seleccionado de: $(C=O)_aO_b$ alquilo (C_1-C_{10}), O_b perfluoroalquilo (C_1-C_3), oxo, OH, halo, CN, alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo (C_3-C_6), $(C=O)_aO_b$ alquilenilo (C_0-C_6)-arilo, $(C=O)_aO_b$ alquilenilo (C_0-C_6)-heterociclilo, $(C=O)_aO_b$ alquilenilo (C_0-C_6)- $N(R^b)_2$, $C(O)R^a$, alquilenilo (C_0-C_6)- CO_2R^a , $C(O)H$, alquilenilo (C_0-C_6)- CO_2H , $C(O)N(R^b)_2$, $S(O)_mR^a$, y $S(O)_2NR^8R^9$; dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^b , OH, alcoxi (C_1-C_6), halógeno, CO_2H , CN, $O(C=O)$ alquilo C_1-C_6 , oxo, y $N(R^b)_2$;

30 R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de: H, $(C=O)O_b$ alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)O_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , $(C=O)O_b$ arilo, $(C=O)O_b$ heterociclilo, alquilo C_1-C_{10} , arilo, alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , SO_2R^a , y $(C=O)NR^b_2$, dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquenilo, y alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^6 , o

35 R^8 y R^9 se pueden tomar conjuntamente con el nitrógeno al cual se han anclado para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo y que contienen opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, dicho heterociclo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^7 ;

R^a está independientemente seleccionado de: alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, -alqueno (C₁-C₆)arilo, heterociclilo y -alqueno (C₁-C₆)heterociclilo; y

- 5 R^b está independientemente seleccionado de: H, alquilo (C₁-C₆), arilo, -alqueno (C₁-C₆)arilo, heterociclilo, -alqueno (C₁-C₆)heterociclilo, cicloalquilo (C₃-C₆), (C=O)Oalquilo C₁-C₆, (C=O)alquilo C₁-C₆ o S(O)₂R^a.

Ejemplos específicos de los compuestos de la presente invención incluyen:

10

N,N-dimetil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;

1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-fenilmetanosulfonamida;

15

1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-metil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;

N-bencil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;

20

N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;

1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-(1-feniletil)metanosulfonamida;

N-(4-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;

25

N-(3-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;

N-(2-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;

30

N-(3-metoxibencil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;

N-(4-metoxibencil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;

N-(4-fluorobencil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;

35

N-(3,4-difluorobencil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;

79

- N*-(2,4-difluorobencil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-(2-feniletil)metanosulfonamida;
- 5 *N*-(ciclohexilmetil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-isobutil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-(3-metilbutil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-
- 10 il]metanosulfonamida;
N-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-(3-furilmetil)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-
- 15 il]metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-propilmetanosulfonamida;
N-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-(piridin-3-
- 20 ilmetil)metano-sulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-[(3-metilpiridin-2-il)metil]metanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-{3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}metanosulfonamida;
- 25 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-(piridin-4-ilmetil)metanosulfonamida;
 1,1-difluoro-*N,N*-dimetil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-
- il]metanosulfonamida;
 1-fluoro-*N,N*-dimetil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-
- 30 il]metanosulfonamida;
N-metil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-fenilmetanosulfonamida;
 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-piridin-3-
- ilmetanosulfonamida;
- 35 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-(1,3-tiazol-2-ilmetil)metanosulfonamida;
N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;

- N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1H-1,2,4-triazol-5-ilmetil)metanosulfonamida;
- 5 N-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-(1H-indol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 10 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,3-tiazol-5-ilmetil)metanosulfonamida;
1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-metilpiridin-4-il)metil]metanosulfonamida;
- 15 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(3-tienilmetil)metanosulfonamida;
N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 20 N-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 25 N-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
N-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 30 N-[(3-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-fenilisoxazol-5-il)metil]metanosulfonamida;
- 35 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]metanosulfonamida;
1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]metanosulfonamida;

131

- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]metanosulfonamida;
- 5 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-piridin-2-ilisoxazol-5-il)metil]metanosulfonamida;
- N-[4-(1H-imidazol-4-il)bencil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 10 N-(isotiazol-4-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-metanosulfonamida;
- 15 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)metanosulfonamida;
- 20 N~2~-({[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metil } sulfonil)glicinamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-{[2-(2-tienil)-1,3-tiazol-4-il]metil}metanosulfonamida;
- 25 N-[(2-bencil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,2,3-tiadiazol-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 30 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridazin-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- N-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 35 N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-ilmetil)metanosulfonamida;

132

- N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 5 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,3-oxazol-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]metanosulfonamida;
- 10 N-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 15 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1H-pirazol-5-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- N-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 20 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(pirimidin-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 25 N-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-(isotiazol-4-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 30 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,3-tiazol-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(pirazin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 35 N-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,3-oxazol-4-ilmetil)metanosulfonamida;

33

- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(pirimidin-5-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]metanosulfonamida;
- 5 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(6-metilpiridin-2-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1-piridin-2-iletil)metanosulfonamida;
- 10 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridazin-3-ilmetil)metanosulfonamida;
- N-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 15 N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 20 N-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 25 N-etil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-piridin-4-ilmetanosulfonamida;
- N-(2-hidroxietil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 30 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-piridin-2-ilmetanosulfonamida;
- N-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 35 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- N-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-feniletanosulfonamida;

134

- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida; y
- 5 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il)-*N*-[(1-oxidopiridin-2-il)metil]metanosulfonamida

o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de los mismos.

- 10 Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales, y planos quirales (como se describen en: E.L. Eliel y S.H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190), y se dan como racematos, mezclas racémicas, y como diastereómeros individuales, con todos los isómeros y mezclas de los mismos posibles, incluyendo isómeros ópticos, estando todos los estereoisómeros tales incluidos en la presente invención.
- 15 Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como tautómeros y ambas formas tautómeras se desean para estar comprendidas en el alcance de la invención, incluso aunque sólo se describa una estructura tautómera.

- Cuando cualquier variable (por ejemplo R⁷, R⁸, R^b, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada aparición es independiente de cada una de las otras
- 20 apariciones. Además, combinaciones de sustituyentes y variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Las líneas trazadas dentro de los sistemas de anillo representan que el enlace indicado puede estar unido a cualquiera de los átomos de anillo sustituibles. Si el sistema de anillo es policíclico, se desea que el enlace esté unido a cualquiera de los átomos de carbono adecuados sólo en el anillo proximal.

- 25 Se entiende que sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención se pueden seleccionar por cualquiera de habilidad ordinaria en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que se pueden sintetizar fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como aquellos procedimientos expuestos más adelante, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente está sustituido en sí mismo con más de un grupo, se
- 30 entiende que estos grupos múltiples pueden estar en el mismo carbono o en carbonos diferentes, siempre que resulte una estructura estable. La frase "opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes" se tomaría para ser equivalente a la frase "opcionalmente sustituida con al menos un sustituyente" y en tales casos otra realización tendrá de cero a tres sustituyentes.

- Como se usa en el presente documento, se desea "alquilo" para incluir tanto grupos
- 35 hidrocarburo alifáticos ramificados como grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal que tienen el número de átomos de carbono especificados. Por ejemplo, C₁-C₁₀, como en "alquilo C₁-C₁₀" se define para incluir grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "alquilo C₁-C₁₀" incluye específicamente metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-

propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *i*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y así sucesivamente. El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, y así sucesivamente. En una realización de la invención el término "cicloalquilo" incluye los grupos descritos inmediatamente antes e incluye adicionalmente grupos hidrocarburo alifáticos insaturados. Por ejemplo, "cicloalquilo" como se define en esta realización incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclobutenilo y así sucesivamente.

El término "alquilenilo" quiere decir un grupo dirradical hidrocarburo que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilenilo" incluye -CH₂-, -CH₂CH₂- y similares.

Cuando se usan las frases "aralquilo C₁-C₆" y "heteroaralquilo C₁-C₆" el término "C₁-C₆" se refiere a la parte de alquilo del resto y no describe el número de átomos en la parte de arilo y de heteroarilo del resto.

"Alcoxi" representa bien un grupo alquilo cíclico o bien un grupo alquilo no cíclico del número de átomos de carbono indicado unido por un puente de oxígeno. "Alcoxi" comprende por lo tanto las definiciones de alquilo y cicloalquilo anteriores.

Si no está especificado ningún número de átomos de carbono, el término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático, lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Preferiblemente está presente un doble enlace carbono-carbono, y pueden estar presentes hasta cuatro enlaces dobles carbono-carbono no aromáticos. Así, "alquenilo C₂-C₆" significa un radical alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butenilo, 2-metilbutenilo y ciclohexenilo. La parte lineal, ramificada o cíclica del grupo alquenilo puede contener dobles enlaces y puede estar sustituida si está indicado un grupo alquenilo sustituido.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Pueden estar presentes hasta tres triples enlaces carbono-carbono. Así, "alquinilo C₂-C₆" significa un radical alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo y así sucesivamente. La parte lineal, ramificada o cíclica del grupo alquinilo puede contener triples enlaces y puede estar sustituida si está indicado un grupo alquinilo sustituido.

En ciertos casos, los sustituyentes pueden estar definidos con un intervalo de carbonos que incluyen cero, tal como alquilenilo (C₀-C₆)-arilo. Si se toma arilo para ser fenilo, esta definición incluirá fenilo en sí mismo así como -CH₂Ph, -CH₂CH₂Ph, CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)Ph, y así sucesivamente.

Como se usa en el presente documento, "arilo" se desea para significar cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos de carbono en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de tales elementos de arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo,

36

indanilo y bifenilo. En casos donde el sustituyente arilo es bicíclico y un anillo no es aromático, se entiende que el anclaje es por medio del anillo aromático.

El término heteroarilo, como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en los que al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por O, N y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen pero no se limitan a: acridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahidroquinolina. Como con la definición de heterociclo más adelante, “heteroarilo” se entiende también para incluir el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contenga nitrógeno. En casos donde el sustituyente heteroarilo es bicíclico y un anillo no es aromático o no contiene ningún heteroátomo, se entiende que el anclaje es por medio del anillo aromático o por medio del anillo que contiene heteroátomos, respectivamente.

El término “heterocíclico” o “heterociclilo” como se usa en el presente documento se desea para significar un heterociclo aromático o no aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. Para los propósitos de esta invención, el término “heterocíclico” se considera que es sinónimo de los términos “heterociclo” y “heterociclilo” y se entiende como que tiene también las definiciones expuestas en el presente documento. “Heterociclilo” incluye por lo tanto los heteroarilos mencionados anteriormente, así como análogos dihidro y tetrahidro de los mismos. Ejemplos adicionales de “heterociclilo” incluyen, pero no se limitan a los siguientes: azetidino, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, oxetanol, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazino, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilenodioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidrotienilo, y N-óxidos del mismo. El anclaje de un sustituyente heterociclilo puede tener lugar por medio de un átomo de carbono o por medio de un heteroátomo.

En una realización, el término “heterocíclico” o “heterociclilo” como se usa en el presente documento se desea para significar un heterociclo aromático o no aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de O, N y S, e incluye grupos

bicíclicos. "Heterociclilo" en esta realización incluye por lo tanto los heteroarilos mencionados anteriormente, así como análogos dihidro y tetrahidro de los mismos. Ejemplos adicionales de "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a los siguientes: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazínilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, acetidinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidinilo, metilenodioxibenzoílo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidrotienilo, y N-óxidos de los mismos. El anclaje de un sustituyente heterociclilo puede tener lugar por medio de un átomo de carbono o por medio de un heteroátomo.

En otra realización, heterociclo se selecciona de 2-azepinona, bencimidazolilo, 2-diazapinona, imidazolilo, 2-imidazolidinona, indolilo, isoquinolinilo, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, pirrolidinilo, 2-piperidinona, 2-pirimidinona, 2-pirrolidinona, quinolinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, y tienilo.

Como se apreciará por los expertos en la técnica, "halo" o "halógeno" como se usan en el presente documento se pretende que incluyan cloro, fluoro, bromo y yodo.

Los sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos o insustituidos, a menos que se defina específicamente lo contrario. Por ejemplo, un alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de OH, oxo, halógeno, alcoxi, dialquilamino, o heterociclilo, tales como morfolinilo, piperidinilo, y así sucesivamente. En este caso, si un sustituyente es oxo y el otro es OH, lo siguiente está incluido en la definición:

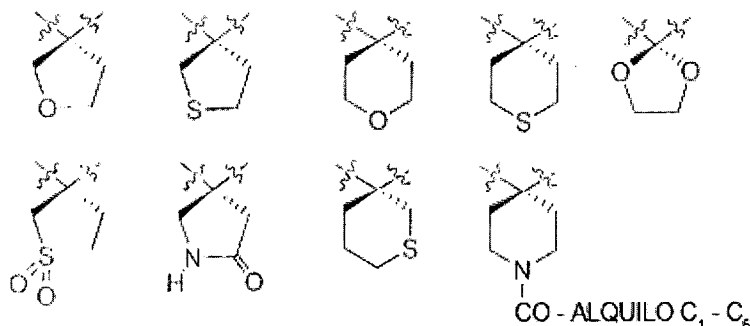
$-C(=O)CH_2CH(OH)CH_3$, $-(C=O)OH$, $-CH_2(OH)CH_2CH(O)$, y así sucesivamente.

El resto formado cuando, en la definición de dos R^8 o dos R^9 en el mismo átomo de carbono están combinados para formar $-(CH_2)_n$ se ilustra mediante por lo siguiente:



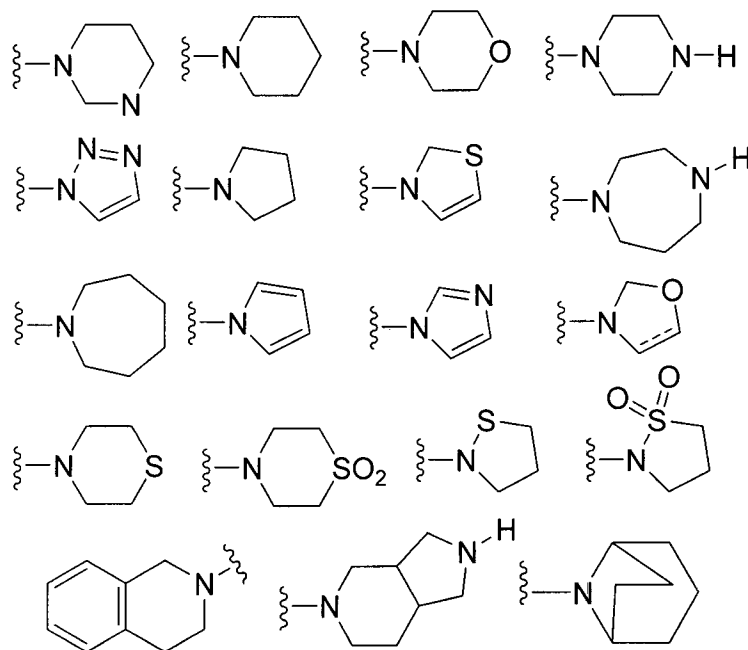
Además, tales restos cíclicos pueden incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos.

Ejemplos de tales restos cíclicos que contienen heteroátomos incluyen, pero no se limitan a:



En ciertos casos, R^{10} y R^{11} se define de tal forma que se pueden tomar conjuntamente

- 5 con el nitrógeno al cual se han anclado para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7
miembros en cada anillo y que contienen opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos
adicionales seleccionados de N, O y S, dicho heterociclo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres
sustituyentes seleccionados de R⁸. Ejemplos de los heterociclos que pueden estar formados así incluyen,
pero no se limitan a lo siguiente, manteniendo en mente que el heterociclo está opcionalmente sustituido
10 con uno o más (y en otra realización, uno, dos o tres) sustituyentes elegidos de R⁸:



En una realización del compuesto de la fórmula I, R¹ se selecciona de arilo, heterociclilo y NR⁸R⁹; dicho grupo arilo y dicho grupo heterociclilo opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R⁶.

En una realización del compuesto de la fórmula I, R² y R³ están independientemente seleccionados de: hidrógeno, halo y alquilo C₁-C₁₀.

En una realización del compuesto de la fórmula I, R⁴ está seleccionado de hidrógeno, y alquilo C₁-6, cada alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R⁶; y R⁵ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁-6, arilo, heterociclilo, perfluoroalquilo (C₁-C₃), cada alquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R⁶.

En otra realización de los compuestos de la fórmula I, R¹ se selecciona de arilo, heterociclilo, y NR⁸R⁹; dicho grupo arilo y dicho grupo heterociclilo opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R⁶;

R² y R³ están independientemente seleccionados de: hidrógeno, halo y alquilo C₁-C₁₀;

R⁴ está seleccionado de hidrógeno, y alquilo C₁-6, cada alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R⁶;

R⁵ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁-6, arilo, heterociclilo, perfluoroalquilo (C₁-C₃), cada alquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R⁶;

R⁶ independientemente es:

1) (C=O)_aO_balquilo C₁-C₁₀, 2) (C=O)_aO_barilo, 3) alquenilo C₂-C₁₀, 4) alquinilo C₂-C₁₀, 5) heterociclilo (C=O)_aO_b, 6) CO₂H, 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) O_bperfluoroalquilo C₁-C₆, 11) O_a(C=O)_bNR⁸R⁹, 12) S(O)_mR^a, 13) S(O)₂NR⁸R⁹, 14) OS(=O)R^a, 15) oxo, 16) CHO, 17) (N=O)R⁸R⁹, 18) (C=O)_aO_bcicloalquilo C₃-C₈, o 19) O_bSiR^a₃,

dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R⁷.

En una realización adicional de los compuestos de fórmula I, R¹ es 1-metilpirazol-4-ilo; R² y R³ son: hidrógeno;

R⁴ está seleccionado de hidrógeno, y alquilo C₁-6, cada alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R⁶;

R⁵ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁-6, arilo, heterociclilo, perfluoroalquilo (C₁-C₃), cada alquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R⁶;

R⁶ independientemente es:

1) (C=O)_aO_balquilo C₁-C₁₀, 2) (C=O)_aO_barilo, 3) alquenilo C₂-C₁₀, 4) alquinilo C₂-C₁₀, 5) heterociclilo (C=O)_aO_b, 6) CO₂H, 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) O_bperfluoroalquilo C₁-C₆, 11) O_a(C=O)_bNR⁸R⁹, 12) S(O)_mR^a, 13) S(O)₂NR⁸R⁹, 14) OS(=O)R^a, 15) oxo, 16) CHO, 17) (N=O)R⁸R⁹, 18) (C=O)_aO_bcicloalquilo C₃-C₈, o 19) O_bSiR^a₃,

dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R⁷.

140

En una realización del compuesto de la fórmula II, R^1 se selecciona de arilo, heterociclilo, y NR^8R^9 ; dicho grupo arilo y dicho grupo heterociclilo opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R_6 .

5 En una realización del compuesto de la fórmula II, R^4 está seleccionado de hidrógeno, y alquilo C_{1-6} , cada alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R_6 ; y R^5 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo, perfluoroalquilo (C_1-C_3), cada alquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R_6 .

10

En otra realización de los compuestos de la fórmula II, R^1 se selecciona de arilo, heterociclilo, y NR^8R^9 ; dicho grupo arilo y dicho grupo heterociclilo opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R_6 ;

15

R^4 está seleccionado de hidrógeno, y alquilo C_{1-6} , cada alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R_6 ; R^5 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo, perfluoroalquilo (C_1-C_3), cada alquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R_6 ;

R_6 es independientemente:

20

1) $(C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , 2) $(C=O)_aO_b$ arilo, 3) alquenilo C_2-C_{10} , 4) alquinilo C_2-C_{10} , 5) heterociclilo $(C=O)_aO_b$, 6) CO_2H , 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , 11) $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, 12) $S(O)_mR^a$, 13) $(O)_2NR^8R^9$, 14) $OS(=O)R^a$, 15) oxo, 16) CHO, 17) $(N=O)R^8R^9$, 18) $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , o 19) $O_bSiR^a_3$,

25

dichos alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R_7 .

En una realización adicional de los compuestos de fórmula II, R^1 es 1-metilpirazol-4-ilo; R^4 está seleccionado de hidrógeno, y alquilo C_{1-6} , cada alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R_6 ;

30

R^5 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo, perfluoroalquilo (C_1-C_3), cada alquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R_6 ;

R_6 independientemente es:

35

1) $(C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , 2) $(C=O)_aO_b$ arilo, 3) alquenilo C_2-C_{10} , 4) alquinilo C_2-C_{10} , 5) heterociclilo $(C=O)_aO_b$, 6) CO_2H , 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , 11) $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, 12) $S(O)_mR^a$, 13) $S(O)_2NR^8R^9$, 14) $OS(=O)R^a$, 15) oxo, 16) CHO, 17) $(N=O)R^8R^9$, 18) $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , o 19) $O_bSiR^a_3$,

dichos alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R_7 .

12/1

En una realización del compuesto de la fórmula II, R^1 se selecciona de arilo, heterociclilo, y NR^8R^9 ; dicho grupo arilo y dicho grupo heterociclilo opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R^6 .

- 5 En una realización del compuesto de la fórmula III, R^4 está seleccionado de hidrógeno, y alquilo C_1-6 , cada alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R^6 .

- 10 En una realización del compuesto de la fórmula III, R^{6a} está seleccionado de arilo y heteroarilo, cada arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R^6 .

- 15 En otra realización de los compuestos de la fórmula II, R^1 se selecciona de arilo, heterociclilo y NR^8R^9 ; dicho grupo arilo y dicho grupo heterociclilo opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R^6 ; R^4 está seleccionado de hidrógeno, y alquilo C_1-6 , cada alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R^6 ; R^{6a} se selecciona de arilo y heteroarilo, cada arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R^6 ;
- 20 R^6 independientemente es:

- 1) $(C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , 2) $(C=O)_aO_b$ arilo, 3) alquenilo C_2-C_{10} , 4) alquinilo C_2-C_{10} , 5) heterociclilo $(C=O)_aO_b$, 6) CO_2H , 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , 11) $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, 12) $S(O)_mR^a$, 13) $S(O)_2NR^8R^9$, 14) $OS(=O)R^a$, 15) oxo, 16) CHO, 17) $(N=O)R^8R^9$, 18) $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , o 19) $O_bSiR^a_3$,
- 25 dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^7 .

- En una realización adicional de los compuestos de fórmula III, R^1 es 1-metilpirazol-4-ilo; R^4 está seleccionado de hidrógeno, y alquilo C_1-6 , cada alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R^6 ;
- 30 R^{6a} se selecciona de arilo y heteroarilo, cada arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R^6 ;
- R^6 independientemente es:

- 1) $(C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , 2) $(C=O)_aO_b$ arilo, 3) alquenilo C_2-C_{10} , 4) alquinilo C_2-C_{10} , 5) heterociclilo $(C=O)_aO_b$, 6) CO_2H , 7) halo, 8) CN, 9) OH, 10) O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , 11) $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, 12) $S(O)_mR^a$, 13) $S(O)_2NR^8R^9$, 14) $OS(=O)R^a$, 15) oxo, 16) CHO, 17) $(N=O)R^8R^9$, 18) $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , o 19) $O_bSiR^a_3$,
- 35 dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^7 .

142

En la presente invención está incluida la forma libre de compuestos de fórmulas I, II y III, así como las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de las mismas. Algunos de los compuestos específicos ejemplificados en el presente documento son las sales protonadas de compuestos de amina. El término “forma libre” se refiere a los compuestos de amina en forma no salina. Las sales farmacéuticamente aceptables comprendidas no sólo incluyen las sales ejemplificadas por los compuestos específicos descritos en el presente documento, sino también todas las sales farmacéuticamente aceptables típicas de la forma libre de compuestos de fórmula I. La forma libre de los compuestos de sal específicos descritos se puede aislar usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la forma libre se puede regenerar tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada tal como NaOH acuoso diluido, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio. Las formas libres puede diferir de sus respectivas formas de sal un tanto en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero las sales ácidas y básicas son por el contrario farmacéuticamente equivalentes a sus respectivas formas libres para los propósitos de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos se pueden sintetizar a partir de los compuestos de esta invención los cuales contengan un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, las sales de los compuestos básicos se preparan bien mediante cromatografía de intercambio iónico o bien haciendo reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico que forma sal deseado en un disolvente adecuado o en diversas combinaciones de disolventes. De forma similar, las sales de los compuestos ácidos están formados por reacciones con la base inorgánica u orgánica apropiada.

Así, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las sales no tóxicas convencionales de los compuestos de esta invención según se forman haciendo reaccionar un compuesto actual básico con un ácido orgánico o inorgánico. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, así como sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, “sales farmacéuticamente aceptables” adecuadas hace referencia a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc, y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se dan en la naturaleza, aminas cíclicas y resinas de

143

intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N¹-dibenciletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina,

5 trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, el término “forma libre” se refiere al compuesto en su forma no sal, tal que la funcionalidad ácida aún está protonada.

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describe más plenamente por Berg *y col.*, “Pharmaceutical

10 Salts,” *J. Pharm. Sci.*, 1977:66:1-19.

Se observará también que los compuestos de la presente invención pueden ser potencialmente sales internas o iones bipolares, dado que bajo condiciones fisiológicas un resto ácido desprotonado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico y esta carga electrónica podría entonces estar equilibrada internamente frente a la carga catiónica de un resto básico protonado o

15 alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario. Un compuesto aislado que tiene cargas equilibradas internamente, y de este modo no asociado con un contraión intermolecular, también puede considerarse la “forma libre” de un compuesto.

Ciertas abreviaturas, usadas en los Esquemas y Ejemplos, se definen a continuación:

APCI	Ionización química a presión atmosférica
DCM	diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
LCMS	Espectrometría de masas cromatográfica líquida
MPLC	Cromatografía líquida a presión media
NBS	N-bromosuccinamida
NFSI	N-fluorobencenosulfonamida
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético

20 Los compuestos de esta invención se pueden preparar empleando reacciones como se muestra en los siguientes esquemas, además de otras manipulaciones estándar que se conocen en la bibliografía o se ejemplifican en los procedimientos experimentales. Los esquemas ilustrativos anteriores, por lo tanto, no están limitados por los compuestos enumerados o por cualesquiera sustituyentes

25 particulares empleados para propósitos ilustrativos. La numeración de sustituyentes como se muestra en los esquemas no correlaciona necesariamente con aquella usada en las reivindicaciones y frecuentemente, por claridad, se muestra un único sustituyente unido al compuesto donde múltiples sustituyentes están permitidos bajo las definiciones de fórmula I anteriormente en el presente documento.

ESQUEMAS

Como se muestra en el Esquema A, la reacción de un 2-metilnicotinato A-1 con base fuerte seguido por reacción con un bromobenzaldehído adecuadamente sustituido proporciona el
5 intermedio de olefina A-2. La ciclación mediada por ácido polifosfónico subsiguiente proporciona el intermedio/compuesto de la invención A-3.

El Esquema B ilustra la síntesis del intermedio clave B-3.

El Esquema C ilustra la incorporación del sustituyente aminosulfonilmetilo del sistema de anillo 5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina. Así, el acetato de metilaminosulfonilo C-2 se hace
10 reaccionar con el intermedio B-3 para proporcionar el intermedio C-3. La saponificación de C-3 proporciona compuesto C-4, el cual puede sufrir un acoplamiento de Suzuki con un ácido bórico o éster bórico apropiadamente sustituido para proporcionar el compuesto actual C-5.

El Esquema D ilustra la derivación del resto de aminosulfonilmetilo de C-5. Así, la transaminación con una amina apropiadamente sustituida proporciona el compuesto presente D-1. Se
15 ilustra también la difluorinación e incorporación de un grupo metilo en el espaciador de metileno (D-2 y D-3 respectivamente).

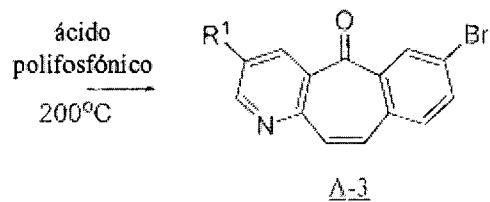
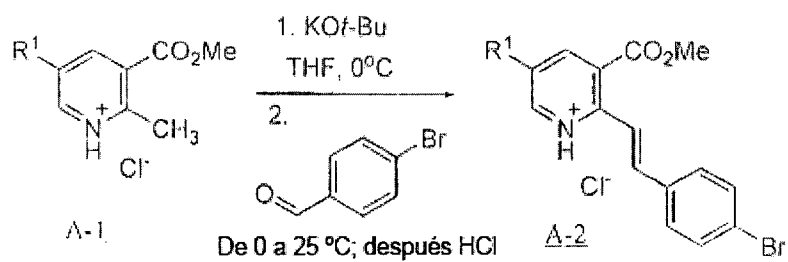
La monofluorinación selectiva del espaciador de metileno de los presentes compuestos se ilustra en el Esquema E.

Un procedimiento sintético alternativo para incorporar el resto aminosulfonilo
20 adecuadamente sustituido de los presentes compuestos se ilustra en el Esquema F.

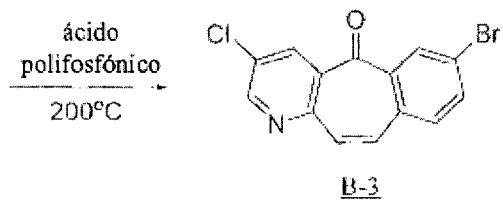
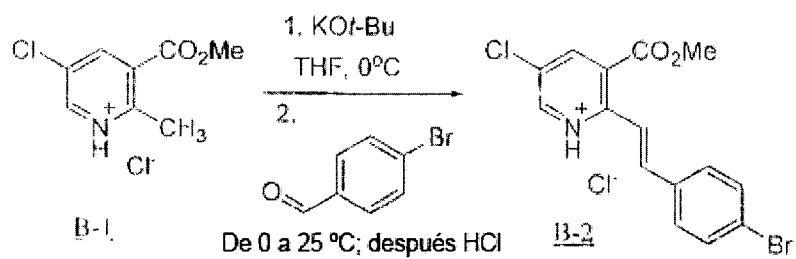
El Esquema G ilustra un procedimiento alternativo para formar el sistema de anillo tricíclico de los presentes compuestos. Así un cloruro de nicotinoílo adecuadamente sustituido G-1 se convierte a intermedio G-2, el cual reacciona con un ácido bórico adecuadamente sustituido para
proporcionar el benzaldehído G-3. El intermedio G-3 puede sufrir después ciclación mediada por base
25 para proporcionar el compuesto actual G-4.

WS

ESQUEMA A

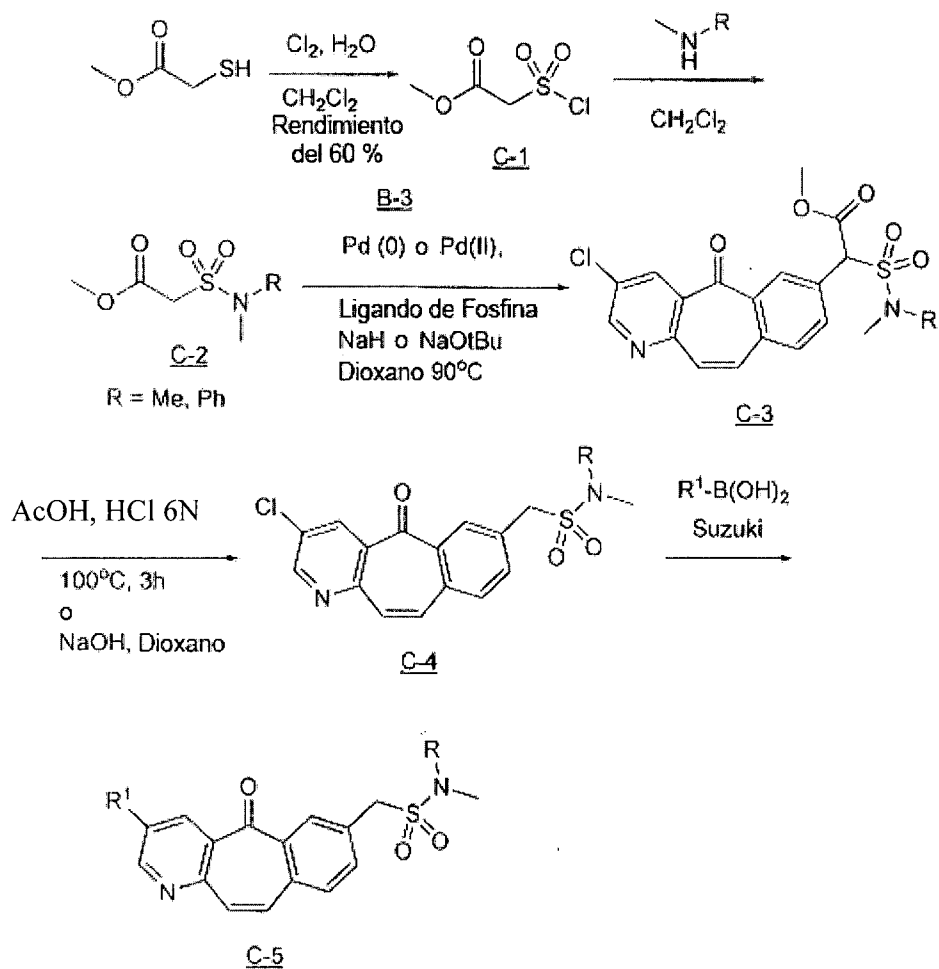


ESQUEMA B



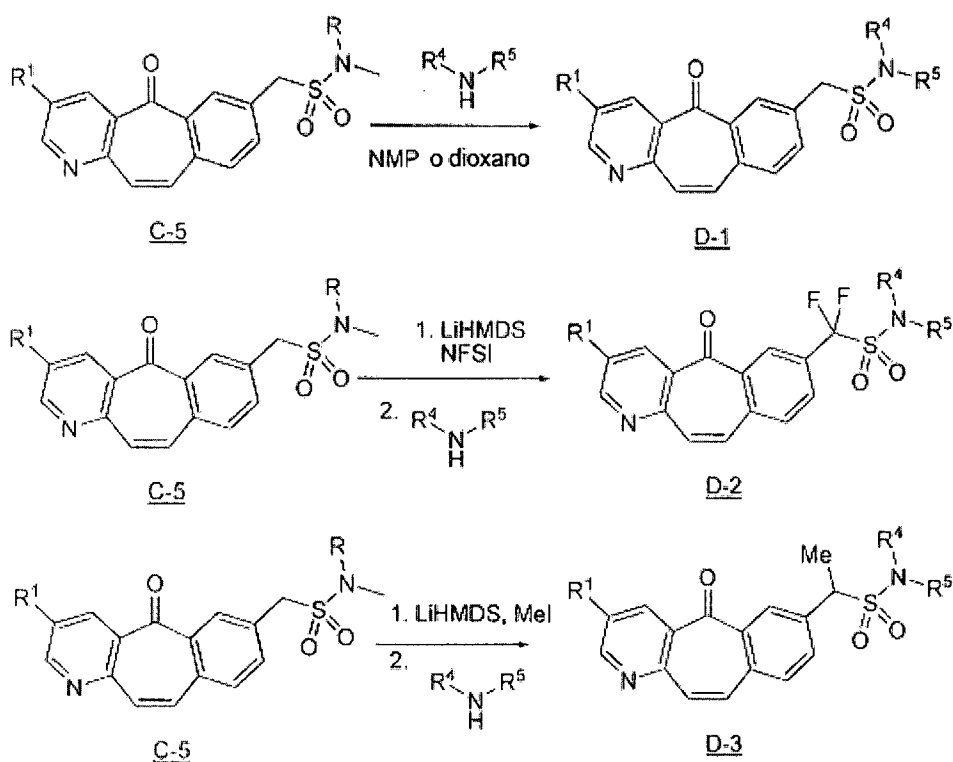
12/6

ESQUEMA C



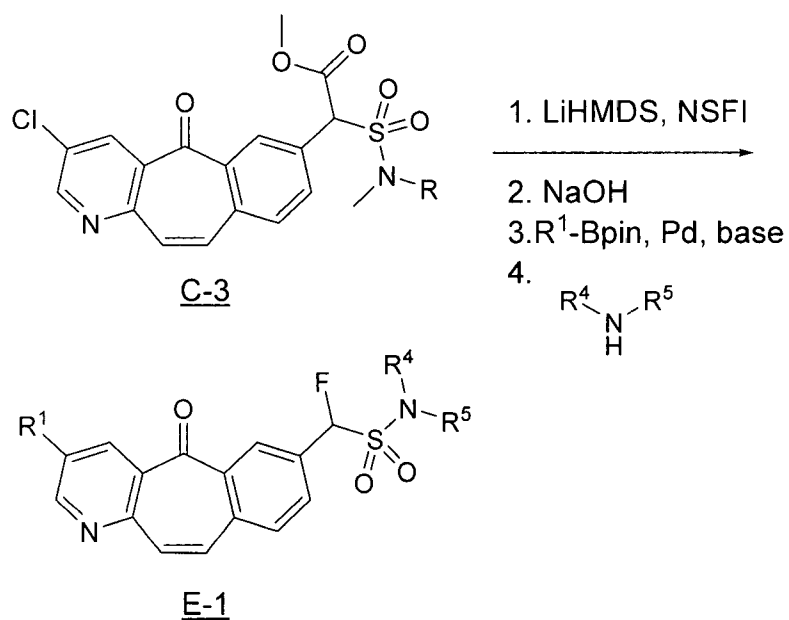
1427

ESQUEMA D



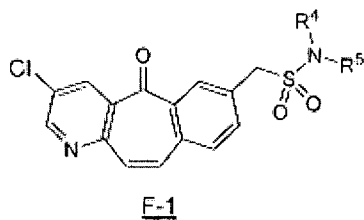
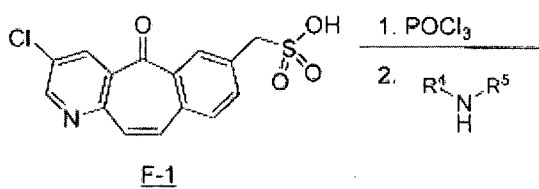
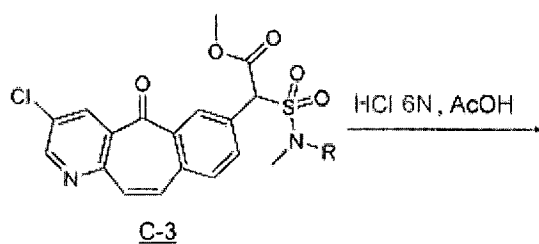
5

ESQUEMA E



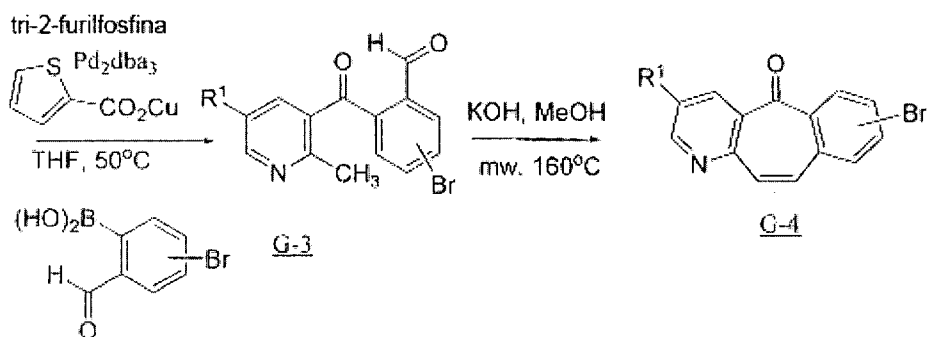
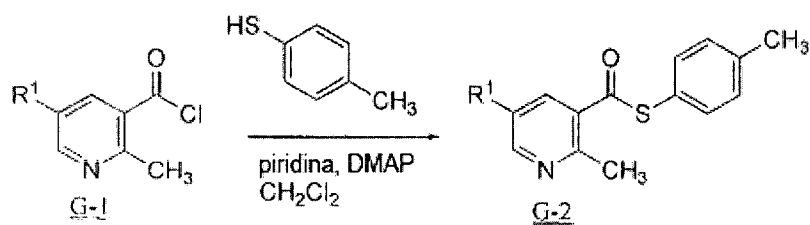
1188

ESQUEMA F



5

ESQUEMA G



Utilidades

Los compuestos de la invención son útiles para unir a y/o modular la actividad de una tirosina quinasa, en particular, una tirosina quinasa de receptor. En una realización, la tirosina quinasa receptora es un miembro de la subfamilia MET. En una realización adicional, el MET es MET humano, aunque la actividad de tirosina quinasas receptoras de otros organismos puede estar modulada también por los compuestos de la presente invención. En este contexto, los medios para modular bien incrementan o bien disminuyen la actividad quinasa de MET. En una realización, los compuestos de la presente invención inhiben la actividad quinasa de MET.

Los compuestos de la invención encontrarán uso en una diversidad de aplicaciones. Como se apreciará por aquellos expertos en la técnica, la actividad quinasa de MET puede estar modulada en una diversidad de modos; es decir, algo puede afectar la fosforilación/activación de MET bien modulando la fosforilación inicial de la proteína o bien modulando la autofosforilación de los sitios activos de la proteína. Alternativamente, la actividad quinasa de MET puede modularse afectando la unión de un sustrato a la fosforilación de MET.

Los compuestos de la invención se usan para tratar o prevenir enfermedades de proliferación celular. Los estados morbosos se pueden tratar mediante procedimientos y composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, cáncer (más adelante discutido adicionalmente), enfermedad autoinmune, artritis, rechazo de injerto, enfermedad inflamatoria del intestino, proliferación inducida después de procedimientos médicos, que incluyen, pero no se limitan a, cirugía, angioplastia, y similares. Se apreciará que en algunos casos las células no pueden estar en un estado de hiperproliferación o hipoproliferación (estado anormal) y con todo requerir tratamiento. Así, en una realización, la invención en el presente documento incluye aplicación de células o individuos los cuales están afligidos o pueden llegar a estar afligidos con uno cualquiera de estos trastornos o estados.

Los compuestos, composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento se consideran particularmente útiles para el tratamiento y prevención de cáncer que incluyen tumores sólidos tales como de piel, de mama, de cerebro, carcinomas cervicales, carcinomas testiculares, etc. En una realización, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de cáncer. En particular, los cánceres que pueden ser tratados mediante los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen, pero no se limitan a: Cardíacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; De pulmón: carcinoma broncogenético (de células escamosas, de células pequeñas indiferenciadas, de células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinales: de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), de intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), de intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); Del tracto genitourinario: riñón

150

- (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), de testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma); De
- 5 hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Óseos: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células de retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor de células gigantes maligno, osteocondroma (exóstosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y
- 10 tumores de células gigantes; Del sistema nervioso: de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, enfermedad ósea de Paget), de meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: de útero (carcinoma endometrial), de
- 15 cuello de útero (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), de ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosa-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide
- 20 (rabdomiosarcoma embrional), tubos de falopio (carcinoma); Hematológicos: de sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplástico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin [linfoma maligno]; De piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos de lunares, lipoma, angioma, dermatofibroma,
- 25 queloides, soriasis; y Glándulas adrenales: neuroblastoma. Así, el término "célula cancerosa" como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afligida por una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente. En una realización de la invención, los cánceres que se pueden tratar mediante los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen, además de los cánceres enumerados anteriormente: De pulmón: carcinoma broncogénico (de pulmón de células no
- 30 pequeñas); Gastrointestinales: rectales, colorrectales y de colon; De tracto genitourinario: de riñón (carcinoma celular renal papilar); y De piel: carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

En otra realización, los compuestos de la invención actual son útiles para tratar o prevenir cáncer seleccionado de: carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, linfoma histiocítico, adenocarcinoma pulmonar, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no

35 pequeñas, cáncer pancreático, carcinoma de células renales papilares, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer de colon, mieloma múltiple, glioblastomas y carcinoma de mama. En todavía otra realización, los compuestos de la invención actual son útiles para tratar o prevenir cáncer seleccionado de: linfoma histiocítico, adenocarcinoma pulmonar, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer pancreático, cáncer

151

de hígado, cáncer gástrico, cáncer de colon, mieloma múltiple, glioblastomas y carcinoma de mama. En aún otra realización, los compuestos de la invención actual son útiles para tratar o prevenir cáncer seleccionado de: linfoma histiocítico, adenocarcinoma pulmonar, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer de colon, mieloma múltiple, glioblastomas y carcinoma de mama.

En otra realización, los compuestos de la invención actual son útiles para la prevención, modulación de las metástasis de las células cancerosas y del cáncer. En particular, los compuestos de la invención actual son útiles para prevenir o modular las metástasis de cáncer ovárico, carcinoma hepatocelular de la infancia, carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello metastáticos, cánceres gástricos, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer nasofaríngeo, cáncer pancreático, glioblastoma y sarcomas.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente a seres humanos, bien solos o bien en combinación con transportadores farmacéuticamente aceptables, excipientes o diluyentes, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. Los compuestos se pueden administrar oralmente o parenteralmente, incluyendo las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica de administración.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que se seleccionan de entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetecibles. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábica; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o retardar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción mantenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material enmascarador del sabor soluble en agua tal como hidroxipropil-metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retardo temporal tal como etilcelulosa, acetato butirato de celulosa.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo,

152

carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo está mezclado con transportador soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

- Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes
- 5 adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida que se da en la naturaleza, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un
- 10 condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietilenosorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilenosorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno
- 15 o más conservantes, por ejemplo etilo, o p-hidroxibenzoato de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartama.

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

- 25 Los polvos dispersables y los gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión son ejemplificados por aquellos ya mencionados anteriormente. También puede haber presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes
- 30 y colorantes. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición un antioxidante tal como ácido ascórbico.

- Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de los anteriores. Los
- 35 agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidas que se dan en la naturaleza, por ejemplo lecitina de semilla de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de

153

etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones pueden contener también edulcorante, agentes aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

- 5 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, agentes aromatizantes y colorantes y antioxidante.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónico.

- 10 La preparación inyectable estéril puede ser también una microemulsión estéril inyectable de agua-en-aceite donde el ingrediente activo se disuelve en la fase aceitosa. Por ejemplo, el ingrediente activo puede disolverse primero en una mezcla de aceite de semillas de soja y lecitina. La solución acuosa se introduce después dentro de una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

- 15 Las disoluciones o microemulsiones inyectables se pueden introducir dentro del torrente sanguíneo de un paciente mediante inyección intravenosa rápida local. Alternativamente, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión en un modo tal como para mantener una concentración circulante constante del compuesto actual. Con el fin de mantener una concentración constante tal, se puede utilizar un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de un dispositivo tal es la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.

- 20 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa inyectable estéril o de una suspensión oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable
25 estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Además, convencionalmente se emplean aceites estériles, fijos en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo suave que incluye monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse aceites grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

- 30 Los compuestos de fórmula I se pueden administrar también en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado el cual sea sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se fundirá en el recto liberando el fármaco. Tales materiales incluyen mantequilla de cacao, gelatina glicerina, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de
35 polietilenoglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenoglicol.

Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contengan el compuesto de la fórmula I. (Para los propósitos de esta solicitud, la aplicación tópica incluirá enjuagues bucales y gárgaras).

154

Los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal por medio de uso tópico de vehículos intranasales adecuados y dispositivos de administración, o por medio de vías transdérmicas, usando aquellas formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Para administrarse en forma de sistema de administración transdérmico, la administración de dosificación será, por supuesto, continua más que intermitente durante todo el régimen de dosificación. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también como un supositorio empleando bases tales como mantequilla de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenoglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenoglicol.

El régimen de dosificación que utiliza los compuestos de la invención actual se puede seleccionar de acuerdo con una diversidad de factores incluyendo tipo, especie, edad, peso, sexo y el tipo de cáncer que se esté tratando; la gravedad (es decir, fase) del cáncer a tratarse; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico o veterinario de habilidad normal puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva del fármaco requerida para tratar, por ejemplo, para prevenir, inhibir (total o parcialmente) o detener el progreso de la enfermedad.

En una aplicación ejemplar, se administra una cantidad adecuada de compuesto a un mamífero que sufre de tratamiento para el cáncer. La administración tiene lugar en una cantidad entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente de entre aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal por día.

En un ejemplo adicional, los compuestos de la invención actual se pueden administrar en una dosis diaria total de hasta 1000 mg. Los compuestos de la invención actual se pueden administrar una vez diariamente (QD), o divididos en múltiples dosis diarias tal como dos veces al día (BID), y tres veces al día (TID). Los compuestos de la invención actual se pueden administrar a una dosificación diaria total de hasta 1000 mg, por ejemplo, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg, la cual se puede administrar en una dosis diaria o se puede dividir en múltiples dosis diarias como se describe anteriormente.

Además, la administración puede ser continua, es decir, cada día, o intermitentemente. Los términos “intermitente” o “intermitentemente” como se usan en el presente documento significan parar y empezar a intervalos bien regulares o bien irregulares. Por ejemplo, la administración intermitente de un compuesto de la invención actual puede ser administración de uno a seis días por semana o puede significar administración en ciclos (por ejemplo administración diaria para de dos a ocho semanas consecutivas, después de un periodo de descanso sin ninguna administración durante hasta una semana) o puede significar administración en días alternos.

Además, los compuestos de la invención actual se pueden administrar de acuerdo con cualquiera de los programas descritos anteriormente, consecutivamente durante unas pocas semanas, seguidas por un periodo de descanso. Por ejemplo, los compuestos de la invención actual se pueden

195

administrar de acuerdo con uno cualquiera de los horarios descritos anteriormente de dos a ocho semanas, seguidos por un periodo de descanso de una semana, o dos veces al día a una dosis de 100 - 500 mg durante de tres a cinco días a la semana. En otra realización particular, los compuestos de la invención actual se pueden administrar tres veces diarias durante dos semanas consecutivas, seguidas por una semana de descanso.

Los compuestos actuales son también útiles en combinación con agentes terapéuticos conocidos y agentes anticancerígenos. Por ejemplo, los compuestos actuales son útiles en combinación con agentes anticancerígenos conocidos. Las combinaciones de los compuestos actualmente descritos con otros agentes anticancerígenos o quimioterapéuticos están dentro del alcance de la invención.

- 10 Ejemplos de tales agentes se pueden encontrar en *Cancer Principles and Practice of Oncology* por V.T. Devita y S. Hellman (editors), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona de habilidad ordinaria en la técnica sería capaz de distinguir cuales combinaciones de agentes serían útiles en base a las características particulares de los fármacos y el cáncer implicadas. Tales agentes anticancerígenos incluyen, pero no se limitan a, lo siguiente:
- 15 moduladores del receptor de estrógenos, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores del receptor de retinoides, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteintransferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa y otros inhibidores de angiogénesis, inhibidores de proliferación celular y señalización de supervivencia, agentes inductores de apoptosis y agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular. Los compuestos actuales son particularmente útiles
- 20 cuando se coadministran con terapia de radiación.

- En una realización, los compuestos actuales son también útiles en combinación con agentes anticancerígenos conocidos que incluyen los siguientes: moduladores de receptor de estrógenos, moduladores de receptor de andrógenos, moduladores de receptor de retinoides, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteintransferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa,
- 25 inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores de transcriptasa reversa, y otros inhibidores de angiogénesis.

- “Moduladores de receptor de estrógenos” hace referencia a compuestos los cuales interfieren con o inhiben la unión de estrógeno al receptor, sin importar el mecanismo. Ejemplos de moduladores de receptor de estrógenos incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona, y SH646.
- 30

- “Moduladores de receptor de andrógenos” hace referencia a compuestos los cuales interfieren con o inhiben la unión de andrógenos al receptor, sin importar el mecanismo. Ejemplos de moduladores de receptor de andrógenos incluyen finasteride y otros inhibidores de 5 α -reductasa,
- 35 nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol, y acetato de abiraterona.

“Moduladores de receptor de retinoides” hace referencia a compuestos los cuales interfieren con o inhiben la unión de retinoides al receptor, sin importar el mecanismo. Ejemplos de tales moduladores de receptor de retinoides incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-

156

retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida, y N-4-carboxifenilretinamida.

- “Agentes citotóxicos/citostáticos” hacen referencia a compuestos los cuales causan muerte celular o inhiben proliferación celular principalmente interfiriendo directamente con el funcionamiento de las células o inhibiendo o interfiriendo con mitosis celular, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercalantes, compuestos activables por hipoxia, agentes inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizadores de microtúbulos, inhibidores de quinesinas mitóticas, inhibidores de deacetilasa de histonas, inhibidores de quinasas implicadas en progresión mitótica, antimetabolitos; modificadores de respuesta biológica; agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, factores de crecimiento hematopoyético, agentes terapéuticos dirigidos por anticuerpos monoclonales, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteasoma e inhibidores de ubiquitina ligasa.

- Ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermin, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatina, satraplatin, profiromicina, cisplatina, irofulven, dexifosfamida, cis-aminadicloro(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis[diamina(cloro)platino(II)]tetracloruro, diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafide, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-deamino-3'-morfolino-13-deoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarrubicina, elinafide, MEN10755, y 4-demetoxi-3-deamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase documento WO 00/50032).

Un ejemplo de un compuesto activable de hipoxia es tirapazamina.

- Ejemplos de inhibidores de proteasoma incluyen pero no se limitan a lactacistina y bortezomib.

- Ejemplos de inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizadores de microtúbulos incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-didehidro-4'-deoxi-8'-norvincalculeoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, sulfonamida de 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benceno, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258, los epotilones (véase por ejemplo Patentes de los EE.UU. Nos.: 6.284.781 y 6.288.237) y BMS188797.

- Algunos ejemplos de inhibidores de topoisomerasa son topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-bencilideno-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-deoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrin, (5a, 5aB,

157

8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilenodioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanto-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona, y dimesna.

Ejemplos de inhibidores de quinesinas mitóticas, y en particular la quinesina mitótica humana KSP, se describen en Publicaciones de PCT WO 01/30768, WO 01/98278, WO 03/050.064, WO 03/050.122, WO 03/049.527, WO 03/049.679, WO 03/049.678, WO04/039774, WO03/079973, WO03/099211, WO03/105855, WO03/106417, WO04/037171, WO04/058148, WO04/058700, WO04/126699, WO05/018638, WO05/019206, WO05/019205, WO05/018547, WO05/017190, US2005/0176776. En una realización los inhibidores de quinesinas mitóticas incluyen, pero no se limitan a inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK, inhibidores de Kif14, inhibidores de Mphosph1 e inhibidores de Rab6-KIFL.

Ejemplos de "inhibidores de deacetilasa de histonas" incluyen, pero no se limitan a, SAHA, TSA, oxamflatina, PXD101, MG98, ácido valproico y scriptaid. Se puede encontrar referencia adicional a otros inhibidores de deacetilasa de histonas en el siguiente manuscrito; Miller, T.A. y col. J. Med. Chem. 46(24):5097-5116 (2003).

"inhibidores de quinasas implicadas en progresión mitótica" incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aurora quinasa, inhibidores de quinasas similares a Polo (PLK) (en particular inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1.

"Agentes antiproliferativos" incluyen oligonucleótidos de RNA y DNA antisentido tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, y INX3001, y antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-deoxi-2'-metilidenocitidina, 2'-fluorometileno-2'-deoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-deoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster de ácido acético 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilo, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-deoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabino-furanosilcitosina y 3-aminopiridina-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona.

Los ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos por anticuerpos monoclonales incluyen aquellos agentes terapéuticos los cuales tienen agentes citotóxicos o radioisótopos anclados a un anticuerpo monoclonal específico de célula cancerosa o de célula diana. Ejemplos incluyen Bexxar.

158

“Inhibidores de HMG-CoA reductasa” hace referencia a inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa que se pueden usar incluyen pero no se limitan a lovastatina (MEVACOR®; véanse las Patentes de los EE.UU. Nos.: 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las Patentes de los EE.UU. Nos.: 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véase la Patente de los EE.UU. Nos.: 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véase la Patente de los EE.UU. Nos.: 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896) y atorvastatina (LIPITOR®; véase la Patente de los EE.UU. Nos.: 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952). Las fórmulas estructurales de estos inhibidores de HMG-CoA reductasa e inhibidores adicionales de HMG-CoA reductasa que se pueden usar en los procedimientos actuales se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", *Chemistry & Industry*, páginas 85-89 (5 febrero 1996) y Patente de los EE.UU. Nos.: 4.782.084 y 4.885.314. El término inhibidor de HMG-CoA reductasa como se usa en el presente documento incluye todas las formas de lactona y formas de ácido abiertas farmacéuticamente aceptables (es decir, donde el anillo de lactona está abierto para formar el ácido libre) así como formas sal y éster de compuestos los cuales tienen actividad inhibidora de HMG-CoA reductasa, y por ello el uso de tales formas sales, ésteres, de ácido abierto y de lactona están incluidas en el alcance de esta invención.

“Inhibidor de prenil-proteintransferasa” hace referencia a un compuesto el cual inhibe uno cualquiera o cualquier combinación de las enzimas de prenil-proteintransferasa, incluyendo farnesil-proteintransferasa (FPTasa), geranilgeranil-proteintransferasa de tipo I (GGPTasa-I), y geranilgeranil-proteintransferasa de tipo II (GGPTasa-II, también llamada GGPTasa Rab).

Los ejemplos de inhibidores de prenil-proteintransferasa se pueden encontrar en las siguientes publicaciones y patentes: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, Patente de los EE.UU. N°.: 5.420.245, Patente de los EE.UU. N°.: 5.523.430, Patente de los EE.UU. N°.: 5.532.359, Patente de los EE.UU. N°.: 5.510.510, Patente de los EE.UU. N°.: 5.589.485, Patente de los EE.UU. N°.: 5.602.098, Publicación de Patente Europea 0 618 221, Publicación de Patente Europea 0 675 112, Publicación de Patente Europea 0 604 181, Publicación de Patente Europea 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, Patente de los EE.UU. N°.: 5.661.152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, Patente de los EE.UU. N°.: 5.571.792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, y Patente de los EE.UU. N°.: 5.532.359. Para un ejemplo del papel de un inhibidor de proteína prenil-transferasa en angiogénesis véase *European J. of Cancer*, vol. 35, n°. 9, páginas 1394-1401 (1999).

159

- “Inhibidores de angiogenesis” hace referencia a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, sin importar el mecanismo. Los ejemplos de inhibidores de angiogenesis incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina quinasas, tales como inhibidores de los receptores de tirosina quinasas Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de factores de crecimiento derivados de epidermis, derivados de fibroblastos, o derivados de plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasa de matriz), bloqueantes de integrinas, interferón- α , interleucina-12, polisulfato de pentosán, inhibidores de ciclooxigenasa, que incluyen antiinflamatorios no esteroídicos (NSAID) como aspirina e ibuprofeno así como inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivos como celecoxib y rofecoxib (PNAS, vol. 89, p. 7384 (1992); JNCI, vol. 69, p. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., vol. 108, p. 573 (1990); Anat. Rec., vol. 238, p. 68 (1994); FEBS Letters, vol. 372, p. 83 (1995); Clin. Orthop. vol. 313, p. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., vol. 16, p. 107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., vol. 75, p. 105 (1997); Cancer Res., vol. 57, p. 1625 (1997); Cell, vol. 93, p. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med., vol. 2, p. 715 (1998); J. Biol. Chem., vol. 274, p. 9116 (1999)), antiinflamatorios esteroídicos (tales como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, esqualamina, 6-O-(cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angioestatina, troponina-I, antagonistas de angiotensina II (véase Fernández y col., J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985)), y anticuerpos contra VEGF (véanse, Nature Biotechnology, vol. 17, páginas 963-968 (octubre 1999); Kim y col., Nature, 362, 841-844 (1993); WO 00/44777; y WO 00/61186).

- Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben angiogenesis y se pueden usar también en combinación con los compuestos de la invención actual incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase revisión en Clin. Chem. La. Med. 38: 679-692 (2000)). Los ejemplos de tales agentes que modulan o inhiben las rutas de coagulación y fibrinólisis incluyen, pero no se limitan a, heparina (véase Thromb. Haemost. 80:10-23 (1998)), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de carboxipeptidasa U (también conocidos como inhibidores de inhibidor de fibrinolisis activable por trombina activa [TAFIa]) (véase Thrombosis Res. 101: 329-354 (2001)). Los inhibidores de TAFIa se han descrito en la Publicación PCT WO 03/013.526 y en el documento de los EE.UU con N°. de Serie: 60/349.925 (archivado el 18 de enero de 2002).

- “Agentes que interfieren con puntos de control del ciclo celular” hace referencia a compuestos que inhiben proteinquinasas que transducen señales de puntos de control del ciclo celular, sensibilizando de este modo a la célula cancerosa frente a los agentes que dañan el DNA. Tales agentes incluyen inhibidores de ATR, ATM, las quinasas Chk1 y Chk2 e inhibidores de quinasas cdk y cdc y se ejemplifican específicamente mediante 7-hidroxistaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS-387032.

- “Agentes que interfieren con tirosina quinasas receptoras (RTK)” hace referencia a compuestos que inhiben RTK y por lo tanto a mecanismos implicados en oncogenesis y progresión de tumores. Tales agentes incluyen inhibidores de c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 y c-Met. Agentes adicionales incluyen inhibidores de RTK como se describen por Bume-Jensen y Hunter, Nature, 411:355-365, 2001.

160

“Inhibidores de proliferación celular y ruta de señalización de supervivencia” hace referencia a agentes farmacéuticos que inhiben receptores celulares de superficie y cascadas de transducción de señales más adelante en la ruta que esos receptores de superficie. Tales agentes incluyen inhibidores de EGFR (por ejemplo gefitinib y erlotinib), inhibidores de ERB-2 (por ejemplo trastuzumab), inhibidores de IGFR, inhibidores de receptores de citoquina, inhibidores de MET, inhibidores de PI3K (por ejemplo LY294002), serina/treonina quinasas (incluyendo pero no limitadas a inhibidores de Akt tales como se describen en los documentos WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344), inhibidores de Raf quinasa (por ejemplo BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo CI-1040 y PD-098059) e inhibidores de mTOR (por ejemplo Wyeth CCI-779). Tales agentes incluyen compuestos inhibidores de molécula pequeña y antagonistas de anticuerpos.

“Agentes inductores de apoptosis” incluyen activadores de miembros de familia de receptores de TNF (incluyendo los receptores de TRAIL).

La invención también comprende combinaciones con NSAID las cuales son inhibidores de COX-2 selectivas. Para los propósitos de esta solicitud NSAID los cuales son inhibidores selectivos de COX-2 se definen como aquellos los cuales poseen una especificidad para inhibir COX-2 por encima de COX-1 de al menos 100 veces según se mide mediante la razón de la CI_{50} para COX-2 sobre la CI_{50} para COX-1 evaluadas mediante ensayos celulares o microsomales. Tales compuestos incluyen, pero no se limitan a aquellos descritos en la Patente de los EE.UU. 5.474.995, Patente de los EE.UU. 5.861.419, Patente de los EE.UU. 6.001.843, Patente de los EE.UU. 6.020.343, Patente de los EE.UU. 5.409.944, Patente de los EE.UU. 5.436.265, Patente de los EE.UU. 5.536.752, Patente de los EE.UU. 5.550.142, Patente de los EE.UU. 5.604.260, Patente de los EE.UU. 5.698.584, Patente de los EE.UU. 5.710.140, documento WO 94/15932, Patente de los EE.UU. 5.344.991, Patente de los EE.UU. 5.134.142, Patente de los EE.UU. 5.380.738, Patente de los EE.UU. 5.393.790, Patente de los EE.UU. 5.466.823, Patente de los EE.UU. 5.633.272, y Patente de los EE.UU. 5.932.598, todos los cuales se incorporan en el presente documento mediante referencia.

Inhibidores de COX-2 que son particularmente útiles en el procedimiento de tratamiento actual son: 3-fenil-4-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-(5H)-furanona; y 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)-fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los compuestos que se han descrito como inhibidores específicos de COX-2 y son por lo tanto útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: parecoxib, CELEBREX[®] y BEXTRA[®] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros ejemplos de inhibidores de angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, endostatina, ukrain, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoyl)-fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838,

261

fosfato de manopentanos, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonilimino[N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftalenodisulfonato), y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metileno]-2-indolinona (SU5416).

- Como se usa anteriormente, “bloqueantes de integrina” se refiere a compuestos los cuales antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_3$, a compuestos los cuales antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_5$, a compuestos los cuales antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico tanto a la integrina $\alpha_v\beta_3$ como a la integrina $\alpha_v\beta_5$, y a compuestos los cuales antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la(s) integrina(s) particular(es) expresada(s) en células endoteliales capilares. El término también se refiere a antagonistas de las integrinas $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. El término también se refiere a antagonistas de cualquier combinación de las integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$.

- Algunos ejemplos específicos de inhibidores de tirosina quinasa incluyen N-(trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilidenil]indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-demetoxigeldanamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxil]quinazolina, N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-ona, SH268, genisteína, imatinib (STI571), CEP2563, 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinametanosulfonato, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, STI571A, N-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalazinamina, y EMD121974.

- Están también comprendidas en los procedimientos actuales combinaciones con compuestos distintos de compuestos anticancerígenos. Por ejemplo, las combinaciones de los compuestos actualmente reivindicados con agonistas de PPAR- γ (es decir, PPAR-gamma) y agonistas de PPAR- δ (es decir, PPAR-delta) son útiles en el tratamiento de ciertas malignidades. PPAR- γ y PPAR- δ son los receptores activados con proliferador de peroxisoma nuclear γ y δ . La expresión de PPAR- γ en células endoteliales y su implicación en angiogénesis se ha comunicado en la bibliografía (véanse los documentos *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31: 909-913; *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 9116-9121; *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* 2000, 41: 2309-2317). Más recientemente, agonistas de PPAR- γ han estado mostrando inhibir la respuesta angiogénica a VEGF *in vitro*; tanto maleato de troglitazona como maleato de rosiglitazona inhiben el desarrollo de neovascularización retinal en ratones. (*Arch. Ophthalmol.* 2001; 119: 709-717). Ejemplos de agonistas de PPAR- γ y agonistas de PPAR- γ/α incluyen, pero no se limitan a, tiazolidinadionas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropiónico (descrito en el documento USSN 09/782.856), y ácido 2(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)-2-etilcromano-2-carboxílico (descrito en los documentos USSN 60/235.708 y 60/244.697).

182

Otra realización de la invención actual es el uso de los compuestos actualmente discutidos en combinación con terapia génica para el tratamiento de cáncer. Para una visión de conjunto de las estrategias genéticas para tratar cáncer véase Hall y col. (*Am J Hum Genet* 61:785-789, 1997) y Kufe y col. (*Cancer Medicine*, 5ª ed., páginas 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). Se puede usar la

5 terapia génica para administrar cualquier gen supresor de tumores. Ejemplos de tales genes incluyen, pero no se limitan a, p53, el cual se puede administrar por medio de transferencia génica mediada por virus recombinante (véase Patente de los EE.UU. N°.: 6.069.134, por ejemplo), un antagonista de uPA/uPAR (documento "Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice," *Gene Therapy*, agosto 1998;

10 5(8):1105-13), e interferón gamma (*J Immunol* 2000;164: 217-222).

Los compuestos de la invención actual se puede administrar también en combinación con un inhibidor de resistencia multifármaco (MDR) inherente, en particular MDR asociada con niveles altos de expresión de proteínas transportadoras. Tales inhibidores de MDR incluyen inhibidores de p-glicoproteína (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 y PSC833

15 (valsopodar).

Un compuesto de la presente invención se puede emplear en conjunción con agentes anti-eméticos para tratar náuseas o émesis, incluyendo émesis aguda, retardada, de fase tardía, y anticipatoria, la cual puede resultar del uso de un compuesto de la presente invención, solo o con terapia de radiación. Para la prevención o tratamiento de émesis, un compuesto de la presente invención se pueden usar en

20 conjunción con otros agentes antieméticos, especialmente antagonistas de receptor de neuroquinina-1, antagonistas de receptor de 5HT3, tal como ondansetrón, granisetron, tropisetron, y zatisetrón, agonistas de receptor de GABAB, tales como baclofeno, un corticosteroide tal como Decadrón (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalida, Preferid, Benecorten u otros tales como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos.: 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y

25 3.749.712, un antidopaminérgico, tal como las fenotiazinas (por ejemplo proclorperazina, flufenazina, tioridazina y mesoridazine), metoclopramida o dronabinol. En una realización, un agente antiemético seleccionado de un antagonista de receptor de neurokinina-1, un antagonista de receptor y un corticosteroide se administra como un coadyuvante para el tratamiento o prevención de un antagonista de receptor y un corticosteroide se administra como un coadyuvante para el tratamiento de prevención de

30 émesis que puede resultar de administración de los presentes compuestos.

Antagonistas de receptor de neuroquinina-1 de uso en conjunción con los compuestos de la presente invención se describen totalmente, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. Nos.: 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, 5.637.699, 5.719.147; Publicaciones de Patente Europea Nos.: EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436

35 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891,

163

0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893; Publicaciones de Patentes Internacionales PCT Nos.: WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 y 97/21702; y en Publicaciones de Patentes Británicas Nos.: 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169, y 2 302 689. La preparación de tales compuestos se describe planamente en las patentes y publicaciones mencionadas, las cuales están incorporadas en el presente documento mediante referencia.

En una realización, el antagonista de receptor de neuroquinina-1 para usar en conjunción con los compuestos de la presente invención está seleccionado de: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como se describe en la Patente de los EE.UU. N°.: 5.719.147.

Un compuesto de la invención actual puede ser también útil para tratar o prevenir cáncer, incluyendo cáncer de huesos, en combinación con bisfosfonatos (entendidos para incluir bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfónicos y ácidos difosfónicos). Ejemplos de bisfosfonatos incluyen pero no se limitan a: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato que incluyen cualquiera y todas las sales farmacéuticamente aceptables, derivados, hidratos y mezclas de los mismos.

Un compuesto de la invención actual se puede administrar también con un agente útil en el tratamiento de anemia. Un tratamiento de anemia tal es, por ejemplo, un activador de receptor de eritropoyesis continua (tal como epoetina alfa).

Un compuesto de la invención actual se puede administrar con un agente útil en el tratamiento de neutropenia. Tal agente de tratamiento de neutropenia es, por ejemplo, un factor de crecimiento hematopoyético el cual regula la producción y función de neutrófilos tales como un factor estimulador de colonias de granulocitos humanas, (G-CSF). Ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.

Un compuesto de la invención actual se puede administrar también con un fármaco de potenciación inmunológica, tal como levamisol, isoprinosina y Zadaxin.

Un compuesto de la invención actual puede ser también útil para tratar o prevenir cáncer, incluyendo cáncer de huesos, en combinación con bisfosfonatos (entendidos para incluir bisfosfonatos,

164

difosfonatos, ácidos bisfosfónicos y ácidos difosfónicos). Ejemplos de bisfosfonatos incluyen pero no se limitan a: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato que incluyen cualquiera y todas las sales

5 farmacéuticamente aceptables, derivados, hidratos y mezclas de los mismos.

Un compuesto de la invención actual puede también ser útil para tratar o prevenir cáncer de mama en combinación con inhibidores de aromatasas. Ejemplos de inhibidores de aromatasas incluyen pero no se limitan a: anastrozol, letrozol y exemestano.

10 Un compuesto de la invención actual puede también ser útil para tratar o prevenir cáncer en combinación con compuestos terapéuticos de RNAi.

Los compuestos de la invención actual se pueden administrar también en combinación con inhibidores de γ -secretasa y/o inhibidores de señalización de NOTCH. Tales inhibidores incluyen compuestos descritos en los documentos WO 01/90084, WO 02/30912, WO 01/70677, WO 03/013506, WO 02/36555, WO 03/093252, WO 03/093264, WO 03/093251, WO 03/093253, WO 2004/039800, WO 2004/039370, WO 2005/030731, WO 2005/014553, USSN 10/957.251, WO 2004/089911, WO 02/081435, WO 02/081433, WO 03/018543, WO 2004/031137, WO 2004/031139, WO 2004/031138, WO 2004/101538, WO 2004/101539 y WO 02/47671 (incluyendo LY-450139).

Un compuesto de la invención actual puede también ser útil para tratar o prevenir cáncer en combinación con inhibidores de PARP.

20 Un compuesto de la invención actual puede ser también útil para tratar cáncer en combinación con los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (depósito de Plenaxis®); aldesleucina (Prokin®); Aldesleucina (Proleucina®); Alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); alopurinol (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Ethyl®); anastrozol (Arimidex®); trióxido de arsénico (Trisenox®); asparaginasa (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®);
25 cápsulas de bexaroteno (Targretin®); gel de bexaroteno (Targretin®); bleomicina (Blenoxano®); bortezomib (Velcade®); busulfán intravenoso (Busulfex®); busulfán oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatina (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina con Implante de Polifeprosán 20 (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); clorambucil (Leukeran®); cisplatina (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytoxan Injection®); ciclofosfamida (Comprimido de Cytoxan®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposomal (DopoCyt®); dacarbazina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®);
30 Darbepoetin alfa (Aranesp®); daunorrubicina liposomal (DanuoXome®); daunorrubicina, daunomicina (Daunorrubicina®); daunorrubicina, daunomicina (Cerubidina®); denileucina difitox (Ontak®);
35 dexrazoxano (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorubicina (Adriamicina PFS®); doxorubicina (Adriamicina®, Rubex®); doxorubicina (Adriamicina PFS Injection®); doxorubicina liposomal (Doxil®); PROPIONATO de DROMOSTANOLONA (DROMOSTANOLONA®); PROPIONATO de DROMOSTANOLONA (MASTERONE INJECTION®); Solución de Elliott B (Solución de Elliott B®);

16

- epirrubicina (Ellence®); Epoetina alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); fosfato de etopósido (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®); exemestano (Aromasin®); Filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracilo, 5-FU (Adrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab
- 5 ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelina (Zoladex Implant®); acetato de goserelina (Zoladex®); acetato de histrelina (implante de Histrelina®); hidroxiurea (Hydrea®); Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®); idarrubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferón alfa 2a (Roferon A®); Interferón alfa-2b (Intrón A®); irinotecán (Camptosar®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); acetato de leuprolida
- 10 (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretamina, mostaza de nitrógeno (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalán, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Metotrexato®); metoxsalen (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrona®); fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); Nofetumomab (Verluma®);
- 15 Oprelvekina (Neumega®); oxaliplatina (Eloxatina®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas de proteínas unidas a paclitaxel (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); pegademasa (Adagen (Pegademase Bovina®); pegaspargasa (Oncaspar®); Pegfilgrastim (Neulasta®); perpemetrexed disódico (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobromano (Vercyte®); plicamicina, mitramicina (Mitracin®); porfimer sódico (Photofrin®); procarbazona (Matulano®);
- 20 quinacrina (Atabrina®); Rasburicasa (Elitek®); Rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leucina®); Sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); estreptozocina (Zanosar®); maleato de sunitinib (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); tenipósido, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina, 6-TG (tioguanina®); tiotepa (tioplex®); topotecán (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); Tositumomab (Bexxar®); Tositumomab/tositumomab I-131
- 25 (Bexxar®); Trastuzumab (Herceptina®); tretinoína, ATRA (Vesanoid®); Mostaza de Uracilo (Cápsulas de Mostaza de Uracilo®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbina®); y zoledronato (Zometa®).

- Así, el alcance de la invención actual comprende el uso de los compuestos reivindicados de forma inmediata en combinación con un segundo compuesto seleccionado de: un modulador de
- 30 receptor de estrógenos, un modulador de receptor de andrógenos, modulador de receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteintransferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa reversa, un inhibidor de angiogénesis, un agonista de PPAR-γ, un agonista de PPAR-δ, un inhibidor de resistencia multifármaco inherente, un agente anti-emético, un agente útil en el tratamiento de anemia, un
- 35 agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco potenciador del sistema inmune, un inhibidor de proliferación celular y señalización de supervivencia, un agente inductor de apoptosis, un bisfosfonato, un inhibidor de aromatasas, inhibidores de γ-secretasa terapéuticos de un RNAip, agentes que interfieren con

166

tirosina quinasas del receptor (RTK), un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y cualesquiera de los agentes terapéuticos enumerados anteriormente.

Una cualquiera o más de las dosificaciones específicas y programas de dosificación de los compuestos de la invención actual, pueden también ser aplicables a uno o más de los agentes terapéuticos a usarse en el tratamiento de combinación (referido más adelante en el presente documento como el "segundo agente terapéutico").

Además, la dosificación específica y el programa de dosificación específico de este segundo agente terapéutico puede variar adicionalmente, y la dosis óptima, el programa de dosificación y la vía de administración se determinarán en base al segundo agente terapéutico que se está usando.

Por supuesto, la vía de administración de los compuestos de la invención actual es independiente de la vía de administración del segundo agente terapéutico. En una realización, la administración para un compuesto de la invención actual es administración oral. En otra realización, la administración para un compuesto de la invención actual es administración intravenosa. Así, de acuerdo con estas realizaciones, un compuesto de la invención actual se administra oralmente o intravenosamente, y el segundo agente terapéutico se puede administrar oralmente, parenteralmente, intraperitonealmente, intravenosamente, intraarterialmente, transdermalmente, sublingualmente, intramuscularmente, rectalmente, transbucalmente, intranasalmente, liposomalmente, por medio de inhalación, vaginalmente, intraocularmente, por medio de administración local mediante catéter o endoprótesis vascular, subcutáneamente, intraadiposalmente, intraarticularmente, intratecalmente, o en una forma de dosificación de liberación lenta.

Además, un compuesto de la invención actual y un segundo agente terapéutico se pueden administrar mediante el mismo modo de administración, es decir ambos agentes administrados por ejemplo oralmente, mediante IV. Sin embargo, también está dentro del alcance de la presente invención administrar un compuesto de la invención actual mediante un modo de administración, por ejemplo oral, y administrar el segundo agente terapéutico mediante otro modo de administración, por ejemplo IV o cualesquiera otros de los modos de administración descritos anteriormente en el presente documento.

El primer procedimiento de tratamiento, administración de un compuesto de la invención actual, puede tener lugar antes del segundo procedimiento de tratamiento, es decir, el segundo agente terapéutico, después del tratamiento con el segundo agente terapéutico, al mismo tiempo que el tratamiento con el segundo agente terapéutico, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, se puede decidir un periodo de tratamiento total para un compuesto de la invención actual. El segundo agente terapéutico se puede administrar antes de la aparición del tratamiento con un compuesto de la invención actual o tras tratamiento con un compuesto de la invención actual. Además, se puede administrar tratamiento anticancerígeno durante el periodo de administración de un compuesto de la invención actual pero no necesita tener lugar durante el periodo de tratamiento entero de un compuesto de la invención actual.

El término "administración" y variantes del mismo (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un

769

profármaco del compuesto dentro del sistema del animal en necesidad de tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más agentes activos diferentes (por ejemplo, un agente citotóxico, etc.), "administración" y sus variantes se entienden cada una para incluir introducción concurrente y secuencial del compuesto o profármaco del mismo y otros agentes.

Tal como se usa en la presente memoria el término "composición se pretende que englobe un producto que comprenda los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte de forma directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en el presente documento significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que facilita la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano, que se intenta conseguir por un investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico.

El término "tratar cáncer" o "tratamiento de cáncer" hace referencia a administración a un mamífero afligido con una afección cancerosa y se refiere a un efecto que alivia la afección cancerosa matando las células cancerosas, pero también a un efecto que da como resultado la inhibición de crecimiento y/o metástasis del cáncer.

En una realización, el inhibidor de angiogénesis para usarse como el segundo compuesto se selecciona de un inhibidor de tirosina quinasa, un inhibidor de factor de crecimiento derivado de la epidermis, un inhibidor de factor de crecimiento derivado de fibroblastos, un inhibidor de factor de crecimiento derivado de plaquetas, un inhibidor de MMP (metaloproteasa de matriz), un bloqueante de integrinas, interferón- α , interleucina-12, polisulfato de pentosano, un inhibidor de ciclooxigenasa, carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, esqualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-I, o un anticuerpo contra VEGF. En una realización, el modulador de receptor de estrógenos es tamoxifeno o raloxifeno.

También está incluido en el alcance de las reivindicaciones un procedimiento de tratar cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I en combinación con terapia de radiación y/o en combinación con un compuesto seleccionado de: un modulador de receptor de estrógeno, un modulador de receptor de andrógenos, modulador de receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenil-proteintransferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de proteasa del VIH, un inhibidor de transcriptasa reversa, un inhibidor de angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ , un inhibidor de resistencia multifármaco inherente, un agente anti-emético, un agente útil en el tratamiento de anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de proliferación celular y señalización de supervivencia, un agente inductor de apoptosis, un bisfosfonato, un inhibidor de aromatasa, un RNAi terapéutico y un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular.

1.56

Y aún otra realización de la invención es un procedimiento de tratar cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I en combinación con paclitaxel o trastuzumab.

5 La invención comprende adicionalmente un procedimiento de tratar o prevenir cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I en combinación con un inhibidor de COX-2.

La presente invención también incluye una composición farmacéutica útil para tratar o prevenir cáncer que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I y un compuesto seleccionado de: un modulador de receptor de estrógenos, un modulador de receptor de andrógenos, un modulador de receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenil-proteíntransferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa reversa, un inhibidor de angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ ; un inhibidor de proliferación celular y señalización de supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de aromatasa, un RNAi terapéutico y un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular.

10

15

Adicionalmente está incluido dentro del alcance de la reacción un procedimiento de tratar o prevenir una enfermedad en la cual está implicada la angiogénesis, el cual consta de administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. Otros inhibidores de MET se pueden administrar también por este procedimiento de tratamiento. Enfermedades neovasculares oculares, las cuales pueden dar como resultado ciertas formas de ceguera, son ejemplos de condiciones donde muchos de los tejidos dañados resultantes se pueden atribuir a infiltración aberrante de vasos sanguíneos en el ojo. La infiltración indeseable se puede activar por retinopatía isquémica, tal como aquella que resulta de retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, oclusiones de las venas retinales, etc., o por enfermedades neurodegenerativas, tales como la neovascularización coroidal observada en la degeneración macular relacionada con la edad. La inhibición del crecimiento de los vasos sanguíneos mediante administración de los presentes compuestos prevendría por lo tanto la infiltración de vasos sanguíneos y prevendría o trataría enfermedades donde está implicada la angiogénesis, tales como enfermedades oculares como vascularización retinal, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, y similares.

20

25

Las vías de administración sistémica de los compuestos de la presente invención anteriormente descritas se pueden utilizar en el tratamiento de tales enfermedades neovasculares oculares. Se pueden emplear otras vías de administración ocular, tales como tópica, periocular, intravitreal y similares. Se pueden emplear también los implantes intravitreales recubiertos con una matriz de fármaco:polímero.

30

Las composiciones farmacéuticas oftálmicas que están adaptadas para la administración tópica al ojo pueden estar en forma de soluciones, suspensiones, pomadas, cremas o como un inserto sólido. Las formulaciones oftálmicas de este compuesto pueden contener desde 0,01 ppm al 1% y especialmente desde 0,1 ppm al 1% de medicamento. Para una dosis única, se pueden aplicar al ojo

35

169

humano desde entre 0,01 y 5000 ng, preferiblemente entre 0,1 y 500 ng, y especialmente entre 1 y 100 ng del compuesto. Las formulaciones útiles para administración intravítrea son similares a disoluciones salinas descritas previamente para administración intravenosa.

Estos y otros aspectos de la invención serán patentes a partir de las enseñanzas
5 contenidas en el presente documento.

ENSAYOS

Los compuestos de la invención actual descritos en los Ejemplos se probaron mediante los ensayos descritos más adelante y se encontró que tenían actividad inhibidora de MET. Se conocen
10 otros ensayos en la bibliografía y se pueden llevar a cabo fácilmente por aquellos de habilidad en la técnica (véase, por ejemplo, Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos US 2005/0075340 A1, 7 de abril de 2005, páginas 18-19; y Publicación PCT WO 2005/028475, 31 de marzo de 2005, páginas 236-248).

15 I. Ensayos de quinasas *in vitro*

Los dominios citosólicos con cola de GST recombinantes de la c-Met humana y otras tirosina quinasas receptoras que incluyen c-Met de ratón, Ron de seres humanos, KDR, IGFR, EGFR, FGFR, Mer, TrkA y Tie2 se usan para determinar si los compuestos de la invención actual modulan las actividades enzimáticas de estas quinasas.

20 Los dominios citosólicos marcados con GST recombinantes solubles de c-Met y otras tirosina quinasas receptoras se expresan en un sistema de baculovirus (Pharming) de acuerdo con un protocolo recomendado por el fabricante. El c-DNA que codifica cada dominio citosólico está subclonado dentro de un vector de expresión de baculovirus (pGcGHLT-A, B o C, Pharmingen) que contiene una cola de histidina 6x en fase y una cola de GST. El constructo de plásmido resultante y el
25 DNA del baculovirus BaculoGold (Pharming) se usan para cotransfectar células de insecto Sf9 o Sf21. Después de confirmar la expresión de la fusión de quinasa con cola de GST, se produce una reserva de baculovirus recombinante de alta valoración, se optimizan las condiciones de expresión, y se lleva a cabo una expresión aumentada a escala de fusión de KDR-GST de rata. La quinasa de fusión se purifica después a partir del lisado de células de insecto mediante cromatografía de afinidad usando agarosa de
30 glutatión (Pharming). La proteína purificada se dializa frente a glicerol al 50%, DTT 2 mM, Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) y se almacena a -20°C. Las concentraciones proteicas de las proteínas de fusión se determinan usando Ensayo de Coomassie Más Proteína (Pierce) con BSA como estándar.

Las actividades quinasa de c-Met y otras quinasas se miden usando una versión modificada del ensayo de tirosina quinasa resuelto en el tiempo descrito por Park y col. (1999, *Anal.*
35 *Biochem.* 269: 94-104).

El procedimiento para determinar la potencia de un compuesto para inhibir quinasa de c-Met comprende las siguientes etapas:

1. Preparar soluciones de compuesto diluidas en serie tres veces en dimetilsulfóxido al 100% (DMSO) a 20X de las concentraciones finales deseadas en una placa de 96 pocillos.

170

2. Preparar una mezcla de reacción original que contenga MgCl_2 6,67 mM, NaCl 133,3 mM, Tris-HCl 66,7 mM (pH 7,4), BSA a 0,13 mg/ml, ditiotritol 2,67 mM, c-Met recombinante 0,27 nM y sustrato de péptido sintético biotinilado 666,7 nM (biotina-ahx-EQEDEPEGDYFEWLE- CONH_2) (SEQ.ID.Nº.:1).

- 5 3. En una placa de ensayo negra, añadir 2,5 μl de solución de los compuestos (o DMSO) y 37,5 μl de mezcla de reacción original por pocillo. Iniciar la reacción de quinasa añadiendo 10 μl de MgATP 0,25 mM por pocillo. Permitir a las reacciones llevarse a cabo durante 80 minutos a temperatura ambiente. Las condiciones finales para la reacción son c-Met 0,2 nM, sustrato 0,5 μM , MgATP 50 μM , MgCl_2 5 mM, NaCl 100 mM, DTT 2 mM, BSA de 0,1 mg/ml, Tris 50 mM (pH 7,4) y DMSO al 5%.

4. Detener la reacción de quinasa con 50 μl de tampón de Parada/Detección que contiene EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, TRITÓN X-100 al 0,1%, anticuerpo anti-fosfotirosina PY2 marcado con Eu-quelado a 0,126 mg/ml (cat. # AD0067, PerkinElmer) y conjugado de estreptavidina-alofococianina a 45 $\mu\text{g/ml}$ (cat. # PJ25S, Prozyme).

5. Leer señales de HTRF en un lector Victor (PerkinElmer) en modo HTRF después de 60 min.
6. CI_{50} se determina ajustando la relación observada entre concentración de compuestos y señal de HTRF con una ecuación de logística de cuatro parámetros.

Se usó esencialmente el mismo procedimiento para determinar la potencia de compuestos para inhibir c-Met de ratón, Ron de seres humanos, KDR, IGFR, EGFR, FGFR, Mer, TrkA y Tie2 excepto en que la concentración de enzima varió en ensayos individuales (c-Met de ratón 0,2 nM; Ron 2,5 nM, KDR 8 nM; IGFR 0,24 nM; EGFR 0,24 nM; FGFR 0,14 nM; Mer 16 nM; TrkA 8 nM; Tie2 8 nM).

El compuesto de la invención actual se puede probar en el ensayo anterior y la actividad inhibidora se puede determinar. Los compuestos 2-4, 3-1 a 3-26, 4-1, 4-2, 5-5, 6-1 a 6-76, 7-1 y 8-2 en los Ejemplos se probaron en el ensayo anterior y se encontró que tenían una $\text{CI}_{50} \leq 50 \mu\text{M}$.

II. Ensayo de autofosforilación de c-Met basado en células

Se usa un ensayo de ELISA en sandwich para valorar autofosforilación de MET en células de cáncer gástrico MKN45, en las cuales MET está activado constitutivamente. Brevemente se pretrató una monocapa de células con compuestos o el vehículo y después se lisó. El MET en un lisado celular se capturó mediante un anticuerpo anti-MET inmovilizado en una superficie de plástico. Un anticuerpo anti-fosfotirosina genérico de uno de varios anticuerpos anti-fosfo-MET específicos se dejó unir después a MET capturado y se detectó usando anticuerpo secundario conjugado con HRP.

El procedimiento para determinar la potencia de un compuesto para inhibir autofosforilación de MET en células MKN45 comprende las siguientes etapas:

Día 1

1. Cubrir una placa de ELISA de 96 pocillos durante toda una noche a 4°C con 100 $\mu\text{l/pocillo}$ de solución de anticuerpo de captura a 1 $\mu\text{g/ml}$ (Af276, R&D).

121

2. Sembrar una placa de cultivo de 96 pocillos con células MKN45 a 90.000 células/pocillo en 0,1 ml de medios de cultivo (RPMI 1640, FBS al 10%, Pen-Strep a 100 ug/ml, L-glutamina a 100 ug/ml, y HEPES 10 mM) y cultivar durante toda una noche a 37°C/CO₂ al 5% a confluencia del 80-90%.

5 Día 2

1. Lavar la placa de ELISA 4 X con 200 µl/pocillo de tampón de lavado (TBST + BSA al 0,25%). Incubar la placa de ELISA con 200 µl/pocillo de tampón de bloqueo (TBST + BSA al 1,5%) durante 3-5 horas a temperatura ambiente.
2. Preparar una serie de división de la mitad de la longitud de compuesto de 200X en DMSO. Diluir las series a 10X con medios de ensayo (RPMI 1640, FBS al 10%, y HEPES 10 mM).
3. Añadir soluciones de compuestos 10X (11 µl/pocillo) a la placa de cultivo que contiene células MKN45. Incubar la placa a 37°C/CO₂ al 5% durante 60 minutos.
4. Lisar las células con 100 µl/pocillo de tampón de lisis (Tris 30 mM, pH 7,5, EDTA 5 mM, NaCl 50 mM, pirofosfato de sodio 30 mM, NaF 50 mM, Na₃VO₄ 0,5 mM, bisperoxo(1,10-fenantrolina)-oxovanadato de potasio 0,25 mM, NP40 al 0,5%, Tritón X-100 al 1%, glicerol al 10%, y un cóctel inhibidor de proteasa) a 4°C durante 90 minutos.
5. Retirar tampón bloqueante de la placa de ELISA, lavar la placa 4X con 200 µl/pocillo de tampón de lavado. Transferir 90 µl/pocillo de lisado celular de MKN45 de la placa de cultivo a la placa de ELISA. Incubar placa de ensayo sellada a 4°C con agitación suave durante toda una noche.

20 Día 3

1. Lavar las placas de ELISA 4 veces con tampón de lavado a 200 µl/pocillo.
2. Incubar con 100 µl/pocillo de anticuerpo de detección primaria (1 µg/ml en TBST + BSA al 1%) durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se han usado los siguientes anticuerpos fundamentales: 4G10 de UpState, anti-pMet(1349) y anti-pMet(1369), ambos de Biosource.
3. Lavar las placas de ELISA 4 veces con tampón de lavado. Añadir 100 µl/pocillo de anticuerpo secundario (IgG-HRP antirrátón 1:1000 diluido en TBST + BSA al 1% para 4G10, o IgG-HRP anticonejo 1:1000 para anti-pMet(1349) y anti-pMet(1365)). Incubar a temperatura ambiente con mezclado suave durante 1,5 horas. Lavar 4 X con tampón de lavado a 200 µl/pocillo.
4. Añadir 100 µl/pocillo de reactivo Quanta Blu (Pierce) e incubar a temperatura ambiente durante 8 minutos. Leer fluorescencia (longitud de onda de excitación: 314 nm, longitud de onda de emisión: 425 nm) en un lector de placa de Spectramax Gemini EM (Molecular Devices).
5. CI₅₀ se calcula ajustando la relación observada entre concentración de compuestos y señal de fluorescencia con una ecuación de logística de cuatro parámetros.

35 III. Ensayo de proliferación/viabilidad de células MKN45

172

Las células de cáncer gástrico humano MKN45 se conocen por sobreexpresar constitutivamente c-met activado. Se halló que la inutilización parcial mediada por RNAi de c-Met induce inhibición de crecimiento pronunciada y apoptosis en células MKN45, sugiriendo un papel vital de c-Met en esta línea celular. El ensayo descrito aquí mide el efecto de inhibidores de c-Met en

- 5 proliferación/viabilidad de células MKN45. El procedimiento para determinar la potencia de un compuesto para inhibir proliferación/viabilidad de células MKN45 comprende las siguientes etapas.

10 En el día 1, plaquear células MKN45 a 3000 células/95 µl de medio (RPMI/FCS al 10%, HEPES 100 mM, penicilina y estreptomicina) por pocillo en una placa de 96 pocillos. Mantener la placa en un incubador a 37°C/CO₂ al 5%. Preparar soluciones de compuestos diluidas en serie 3 veces a 1000X de concentraciones finales deseadas en DMSO.

En el día 2, preparar soluciones de compuestos 50X diluyendo las disoluciones de compuestos 1000X con el medio. Añadir 5 µl de disolución de compuestos 20X por pocillo al cultivo de células MKN45 descrito anteriormente. Devolver la placa al incubador.

- 15 En el día 5, añadir 50 µl de tampón de lisis (Kit de Reactivos de ViaLight, N°. de Catálogo LT07-221, Cambrex): por pocillo. Lisar las células a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después añadir 50 µl de reactivo de detección (Kit de Reactivos de ViaLight) e incubar durante 3 minutos. La placa se lee en un TOPCOUNT (PerkinElmer) en modo de luminiscencia. CI₅₀ se calcula ajustando la relación observada entre concentración de compuestos y señal de luminiscencia con una ecuación de logística de cuatro parámetros.

20

IV. Ensayo de migración celular inducida por HGF

Se evaluó la migración inducida por HGF de células de cáncer pancreático HPAF usando placas de Inserto BD Falcon Fluoroblock 96-Multiwell (Cat # 351164, BD Discovery Labware). La placa consta de pocillos cada uno de los cuales está dividido por una membrana microporosa en las cámaras de arriba y de abajo. Las células de cáncer pancreático se plaquean en la cara superior de la membrana y migran a la cara inferior de la membrana en respuesta al atractor químico añadido a la cámara inferior. Las células de la cara de abajo de la membrana están marcadas con una tinción fluorescente y se detectan mediante un lector de placas de fluorescencia. El procedimiento para determinar la potencia de un compuesto para inhibir proliferación/viabilidad de MKN45 comprende las siguientes etapas.

- 30 1. Preparar soluciones de compuestos de prueba de concentraciones finales de 1000X en DMSO al 100%.
2. Diluir las disoluciones 50X anteriores con DMEM/FCS al 10% para obtener disoluciones de compuestos 20X de las concentraciones finales.
- 35 3. Rellenar cada cámara inferior de una placa de Inserto Fluoroblock 96-Multiwell con 180 µl de DMEM/FCS al 10%, y de células de cáncer pancreático HPAF de placa 8.000 en 50 µl de DMEM/FCS al 10% en cada cámara superior.
4. 1-2 horas después de plaquear, añadir 2,5 µl y 10 µl de una disolución de compuesto 20X a la cámara superior e inferior respectivamente. Incubar la placa a 37°C durante 60 minutos, y

173

después añadir HGF concentrado a la cámara inferior a una concentración de HGF final de 15 ng/ml. Las placas de inserto se incubaron durante toda una noche durante 20 horas.

5. Se añadió una alícuota de una tinción de Calceína concentrada (Molecular Probes) a cada cámara inferior para dar 5 µg/ml de concentración de tinción final y las células se marcaron durante 1 hora. Cada cámara inferior se lavó con 200 µl de DMEM/FCS al 10%.
6. Leer fluorescencia en un lector Victor (PerkinElmer) en modo de lectura de fondo (longitud de onda de excitación: 485 nm, longitud de onda de emisiones: 535 nm).
7. CI_{50} se calcula ajustando la relación entre concentración de compuestos y señal de fluorescencia con una ecuación de logística de cuatro parámetros.

V. Determinación de K_I y k_{inact} para inhibición dependiente del tiempo de CYP3A4

El ensayo de inhibición dependiente del tiempo para CYP3A4 se llevó a cabo en dos etapas, una etapa de preincubación donde el compuesto de prueba se incubó con microsomas hepáticos humanos y el periodo de incubación secundario donde se añadió sustrato de CYP3A4, testosterona al preincubado para medir actividad de CYP3A4 residual. Los pocillos contenían microsomas hepáticos humanos (42,5 µl, 2,35 mg/ml) los cuales se diluyeron a partir de una reserva (20 mg/ml) en tampón de fosfato de potasio (50 mM, pH 7,4) tal que la concentración final en la preincubación de 50 µl preincubación fue 2 mg/ml. Los pocillos contenían también el compuesto de prueba (2,5 µl a 20 veces la concentración de la incubación) en una mezcla de disolvente de DMSO:agua:metanol (10:50:40) y se usó el mismo disolvente en ausencia del compuesto de prueba como el control. Las concentraciones finales del compuesto de prueba en las preincubaciones fueron 1,56, 3,13, 6,25, 12,5, 25, 50 y 100 µM. Los tiempos de preincubación usados fueron 0, 5, 10, 15, y 20 minutos. Las preincubaciones separadas se usaron para cada punto temporal de preincubación. La balda que contenía los pocillos se preincubó durante 30 minutos a 37°C en un incubador que se agitó suavemente y la temperatura se mantuvo a 37°C para la duración de las incubaciones. El periodo de preincubación se inició por la adición de NADPH (5 µl, 10 mM) que se ha precalentado a 37°C durante diez minutos. Tras la etapa de preincubación, las incubaciones secundarias se iniciaron llevando a cabo una dilución 10 veces del preincubado usando 450 µl de una disolución pre-calentada (37°C) de NADPH (1 mM) y testosterona (222 µM) en fosfato de potasio (50 mM, pH 7,4). La concentración final de NADPH y testosterona en los 500 µl de incubación fue 1 mM y 200 µM, respectivamente. Después de una incubación de 10 minutos, cada pocillo se desactivó con 1 ml de acetonitrilo que contenía el estándar interno, cortisona (0,6 µg/ml) y se situó en hielo. La balda se centrifugó a 3202 g durante 10 minutos y se diluyeron 200 µl del sobrenadante con 100 µl de agua, se mezclaron bien y se analizaron mediante CL/EM-EM.

Se inyectaron muestras (10 µl) sobre una columna C_{18} (2,0 mm x 30 mm, tamaño de partícula 3 µm) y se eluyeron usando agua que contenía ácido fórmico al 0,1% como la fase móvil acuosa (A), y acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1% como la fase orgánica (B), de acuerdo con la siguiente tabla de gradiente:

174

	Tiempo (min.)	Velocidad de Flujo (ml/min.)	%A	%B
5	0,00	0,85	98	2
	0,02	0,85	98	2
	3,02	0,85	2	98
	3,52	0,85	2	98
	3,53	0,85	98	2

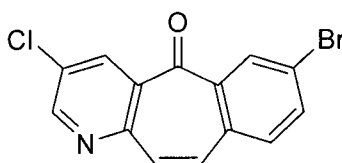
- 10 El eluyente de la columna se envió al espectrómetro de masas y se usaron transiciones que controlan reacción múltiple específica para metabolito de testosterona, 6 β -OH-testosterona (305 m/z>269 m/z) y cortisona (361 m/z>185m/z) para detección de EM/EM. Las razones de área integrada del analito (6 β -OH-testosterona) frente a estándar interno (cortisona) se analizaron mediante regresión no lineal para calcular K_i y k_{inact} .

15

EJEMPLOS

- 20 Los ejemplos proporcionados se desean para ayudar en una comprensión adicional de la invención. Los materiales particulares empleados, las especies y condiciones se desean para ser ilustrativas de la invención y no limitantes del alcance razonable de la misma.

Ejemplo 1



1

Etapla 1: cloruro de 2-[(E/Z)-2-(4-bromofenil)vinil]-3-carboxi-5-cloropiridinio.

- 25 Se añadió disolución de *terc*-butoxido de potasio (disolución 1M en THF, 60 ml, 60 mmol) a una solución de 4-bromobenzaldehído (5,6 g, 30 mmol) y 5-cloro-2-metilnicotinato de metilo (Marcoux, J.-F.; Marcotte, F.-A.; Wu, J.; Dormer, P.G.; Davies, I.W.; Hughes, D.; Reider, P.J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4194-4199) (5.6 g, 30 mmol) en 200 ml de THF a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La suspensión de reacción se concentró dando sólidos
- 30 amarillo/naranjas, después se añadieron 50 ml de agua y 50 ml de HCl 6N. Después de agitar la suspensión resultante durante 30 minutos, se añadieron 200 ml de EtOH y la suspensión se agitó durante 4 horas. La suspensión se filtró y secó proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 8,76 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,60-7,54 (m, 4H). LREM (APCI) calculado para C₁₄H₁₀BrClNO₂ [M+H]⁺, 338,0; hallado 337,9.

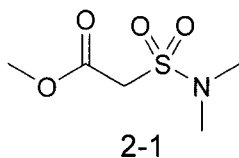
35

Etapla 2: 7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (Compuesto 1).

Se añadió cloruro de 2-[(*E/Z*)-2-(4-bromofenil)vinil]-3-carboxi-5-cloropiridinio (11,2 g, 29,9 mmol) a 50 ml de ácido polifosfórico y se calentó a 200°C. Después de 12 horas, la solución se vertió dentro de hielo y 250 ml de solución de hidróxido de sodio 5N, después se añadió solución de hidróxido de sodio 5N ajustando a pH 10. La mezcla se diluyó en 2 l de diclorometano, se añadieron 100 g de Celite y la suspensión se agitó durante 15 minutos. Los sólidos se filtraron a través de un embudo de vidrio sinterizado y se descartaron. La fase líquida se vertió dentro de un embudo de separación y se aisló la fase orgánica. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró proporcionando compuesto **1**. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (d, 1H); 8,50 (d, 1H); 8,41 (d, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,20 (d, 1H). LREM (APCI) calculado para C₁₄H₈BrClNO [M+H]⁺, 320,0; hallado 320,0.

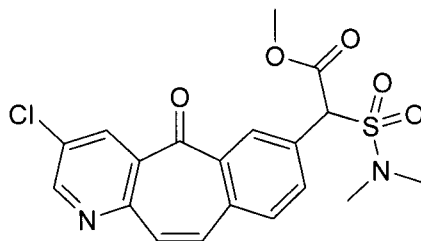
Ejemplo 2

N,N-dimetil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida (Compuesto 2-4):



Etapas 1: [(dimetilamino)sulfonyl]acetate methyl ester (Compound 2-1).

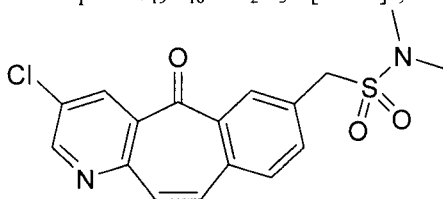
Dimetilamina en THF (57,9 ml, 116 mmol) se disolvió en diclorometano (29,0 ml) y se enfrió a 0°C. Después, se añadió gota a gota (clorosulfonyl)acetate methyl ester (preparado de acuerdo con: Szymonifka, M. J.; Heck, J. V. *Tet. Lett.* **1989**, 30, 2869-72.) (10,0 g, 57,9 mmol) como una solución en diclorometano (29,0 ml), manteniendo mientras la temperatura por debajo de 5°C. La disolución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante el curso de 2 horas. Después, se añadió salmuera (200 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título como un líquido amarillo. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 4,25 (s, 2H); 3,68 (s, 3H); 2,78 (s, 6H). LREM (APCI) calculado para C₅H₁₂NO₄S [M+H]⁺, 182,0; hallado 182,0.



2-2

Etapla 2: (3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)[(dimetilamino)sulfonyl]acetato de metilo (Compuesto 2-2).

Se cargó un matraz de fondo redondo de 200 ml con [(dimetilamino)sulfonyl]acetato de metilo (5,26 g, 29,0 mmol) y dioxano (77 ml), enfriado a 0°C y después se añadió hidruro de sodio (2,321 g, 58,0 mmol) en una parte. Después de 15 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió 7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (6,20 g, 19,34 mmol) seguido por Pd₂(dba)₃ (0,708 g, 0,774 mmol) y trifenilfosfina (1,217 g, 4,64 mmol). La suspensión resultante se desgasificó agitando mediante introducción de gas en el líquido con nitrógeno durante 30 min. Después, la mezcla se calentó a 70°C y se dejó agitar durante toda una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en salmuera (500 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron después sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/gradiente de hexanos) proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo que solidificó a un sólido amarillo tras dejarse reposar. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 9,00 (d, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,47 (d, 1H); 8,07 (dd, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 6,05 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,68 (s, 6H). LREM (APCI) calculado para C₁₉H₁₈ClN₂O₅S [M+H]⁺, 421,1; hallado 421,0.



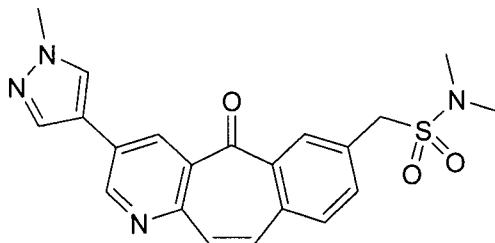
2-3

Etapla 3: 1-((dimetilamino)sulfonyl)acetato de metilo (3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanosulfonamida (Compuesto 2-3).

Se disolvió (3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)[(dimetilamino)sulfonyl]acetato de metilo (2,04 g, 4,85 mmol) en una mezcla de AcOH (24,24 ml) y HCl 6M (24,24 ml) y se calentó a 100°C durante 3 horas. La disolución se enfrió a temperatura ambiente, se basificó con carbonato de sodio hidrógeno acuoso y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ¹H (600 MHz,

172

DMSO- D_6) δ 8,99 (d, 1H); 8,48 (d, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,84 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 4,63 (s, 2H); 2,74 (s, 6H). LREM (APCI) calculado para $C_{17}H_{16}ClN_2O_3S$ $[M+H]^+$, 363,1; hallado 363,1.

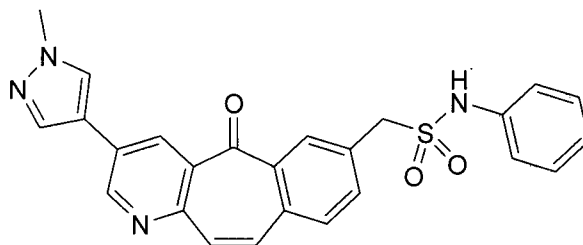


2-4

5 Etapla 4: *N,N*-dimetil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida (Compuesto 2-4);

Se combinaron 1-(3-cloro-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il)-*N,N*-dimetilmetanosulfonamida (1,44 g, 3,97 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1,239 g, 5,95 mmol), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (0,104 g, 0,357 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,145 g, 0,159 mmol), y fluoruro potásico (0,761 g, 13,10 mmol) en forma de sólidos y después se situaron bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DMF (39,7 ml) y la suspensión resultante se calentó a 130°C y se dejó agitar durante 1 hora. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se fraccionó entre carbonato de sodio hidrógeno acuoso saturado (250 ml) y diclorometano (250 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc + MeOH al 10%/hexanos) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo. RMN 1H (600 MHz, DMSO- D_6) δ 9,21 (d, 1H); 8,54 (d, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,81 (m, 2H); 7,40 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 4,63 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 2,74 (s, 6H). LREM (APCI) calculado para $C_{21}H_{21}N_4O_3S$ $[M+H]^+$, 409,1; hallado 409,1.

Ejemplo 3



3-1

1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-fenilmetanosulfonamida (Compuesto 3-1).

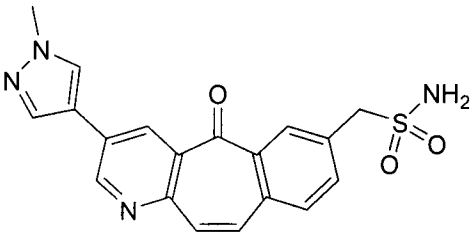
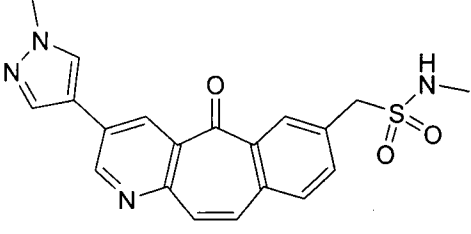
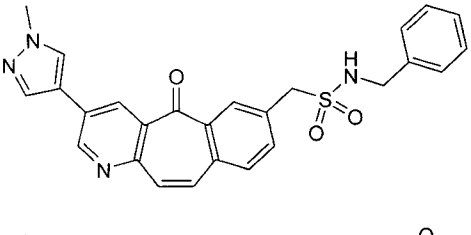
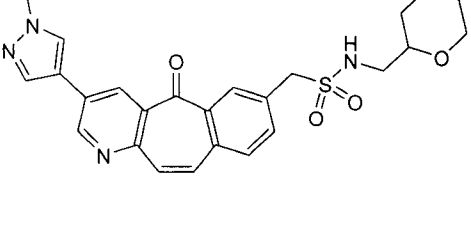
25 Se añadió carbonato de cesio (80 mg, 0,245 mmol) a una solución de *N,N*-dimetil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida (50 mg,

128

0,122 mmol) y anilina (559 μ l, 6,12 mmol) en dioxano (1113 μ l) y agua (111 μ l) en un vial de microondas de 0,5 ml a 2 ml. El vial se selló después y la mezcla se calentó a 180°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,1%, proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo. RMN 1 H (600 MHz, DMSO- D_6) δ 9,84 (sa, 1H); 9,22 (d, 1H); 8,51 (d, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,04 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,27 (m, 2H); 7,16 (dd, 2H); 7,00 (m, 1H); 4,68 (s, 2H); 3,89 (s, 3H). LREM (APCI) calculado para $C_{25}H_{21}N_4O_3S$ $[M+H]^+$, 457,1; hallado 457,1.

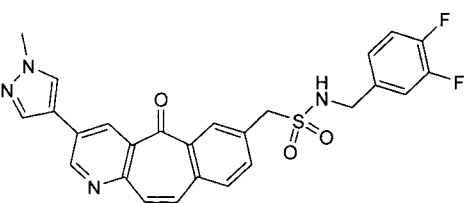
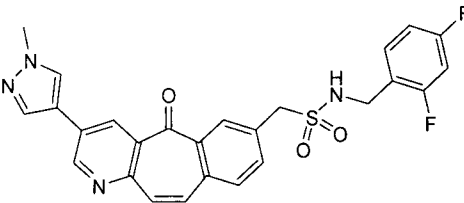
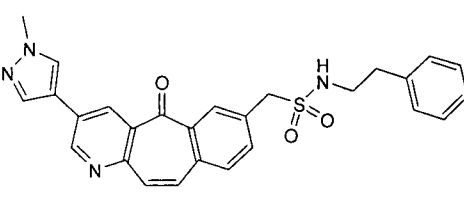
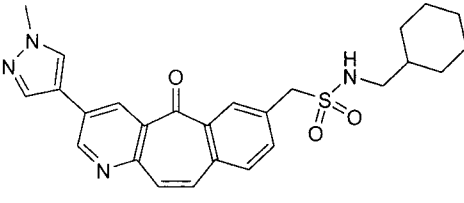
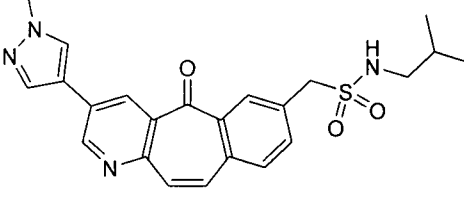
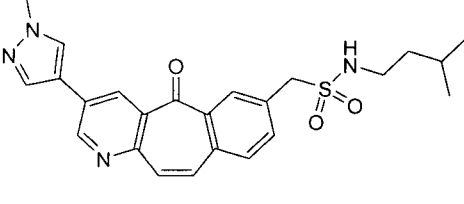
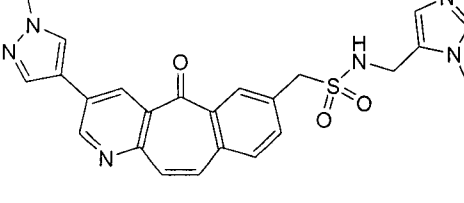
- 10 Los compuestos enumerados a continuación en la Tabla 1 se prepararon en analogía con la preparación de Compuesto 3-1 de *N,N*-dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida (ver más arriba):

Tabla 1:

Comp. #	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$ calc	$[M+H]^+$ obs
3-2		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]metanosulfonamida	381,1	381,1
3-3		N-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]metanosulfonamida	395,1	395,1
3-4		N-bencil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]metanosulfonamida	471,2	471,1
3-5		N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]metanosulfonamida	481,2	481,1

3-6		1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]- <i>N</i> -(1-feniletíl)metano-sulfonamida; aislada como la sal de TFA	485,2	485,1
3-7		<i>N</i> -(4-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]metanosulfonamida	485,2	485,1
3-8		<i>N</i> -(3,4-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]metanosulfonamida; aislada como la sal de TFA	485,2	485,1
3-9		<i>N</i> -(2-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]metanosulfonamida; aislada como la sal de TFA	485,2	485,1
3-10		<i>N</i> -(3-metoxibencil)-1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]metanosulfonamida	501,2	501,1
3-11		<i>N</i> -(4-metoxibencil)-1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]metanosulfonamida	501,2	501,1
3-12		<i>N</i> -(2-fluorobencil)-1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]metanosulfonamida aislada como la sal de TFA	489,2	489,1

180

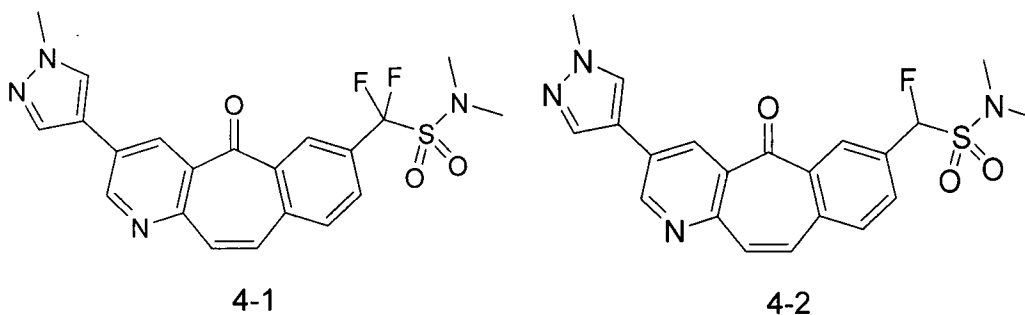
3-13		N-(3,4-difluorobencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	507,1	507,1
3-14		N-(2,4-difluorobencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida; aislada como la sal de TFA	507,1	507,1
3-15		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(2-feniletíl)metanosulfonamida; aislada como la sal de TFA	485,2	485,1
3-16		N-(ciclohexilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida aislada como la sal de TFA	477,2	477,2
3-17		N-isobutil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	437,2	437,1
3-18		N-(3-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida aislada como la sal de TFA	451,2	451,1
3-19		N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida aislada como la sal de TFA	475,2	475,1

181

3-20		<i>N</i> -(3-furilmetil)-1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]metanosulfonamida aislada como la sal de TFA	461,1	461,1
3-21		1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]- <i>N</i> -propilmetanosulfonamida aislada como la sal de TFA	423,2	423,1
3-22		<i>N</i> -[(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]metanosulfonamida	489,2	489,1
3-23		1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]- <i>N</i> -(piridin-3-ilmetil)metano-sulfonamida	472,1	472,1
3-24		1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]- <i>N</i> -[(3-metilpiridin-2-il)metil]metanosulfonamida aislada como la sal de TFA	486,2	486,1
3-25		1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]- <i>N</i> -[(3-trifluorometil)piridin-2-il]metil}metanosulfonamida aislada como la sal de TFA	540,1	540,1
3-26		1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]- <i>N</i> -(piridin-4-ilmetil)metanosulfonamida	472,1	472,1

182

Ejemplo 4



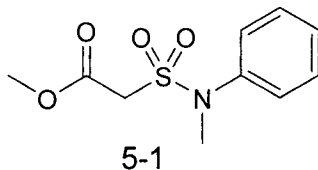
1,1-difluoro-*N,N*-dimetil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida (Compuesto 4-1) y 1-fluoro-*N,N*-dimetil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida (Compuesto 4-2).

A una disolución enfriada a -78°C de *N,N*-dimetil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida (21,1 mg, 0,052 mmol) y *N*-fluorobencenosulfonimida (40,7 mg, 0,129 mmol) en THF (2066 µl) se añadió NaHMDS 1,0M en THF (114 µl, 0,114 mmol) gota a gota durante el curso de 30 minutos por medio de bomba de jeringuilla.

Después de 2 horas a -78 °C, la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente durante el curso de 2 horas. Después, la reacción se adicificó con cloruro de amonio acuoso saturado (75 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa preparativa (C-18), eluyendo con Acetonitrilo/Agua + TFA al 0,1%, proporcionando el compuesto 4-1 que eluye más lentamente como un sólido amarillo y el compuesto 4-2 que eluye más rápidamente como un sólido amarillo. LREM (APCI) calculado para compuesto 4-1 C₂₁H₁₉F₂N₄O₃S [M+H]⁺, 445,1; hallado 445,1. LREM (APCI) calculado para compuesto 4-2 C₂₁H₂₀FN₄O₃S [M+H]⁺, 427,1; hallado 427,1.

Ejemplo 5

N-metil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-fenilmetanosulfonamida (Compuesto 5-5).



Etapa 1: {[metil(fenil)amino]sulfonil}acetato de metilo (Compuesto 5-1).

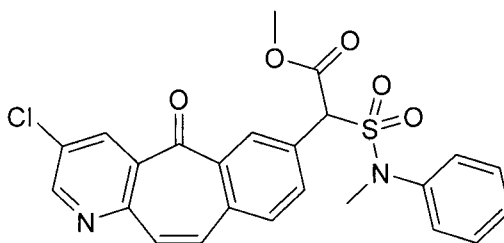
Se hizo pasar gas de cloro a través de una suspensión de 230 g de hielo, CH₂Cl₂ (457 ml) y tioglicolato de metilo (86 ml, 942 mmol), enfriando con un baño de hielo/agua manteniendo una temperatura interna por debajo de 30°C. Después de aproximadamente seis horas, el color amarillo/verde del cloro disuelto persistió durante 30 minutos después de que el flujo de gas se detuvo y hacer pasar



cloro adicional no fue más exotérmico. El baño de enfriamiento se eliminó después y la mezcla bifásica se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora antes de desgasificarse agitando mediante introducción de gas con nitrógeno durante 20 minutos. Las fases se separaron después y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida proporcionando el

5 (clorosulfonyl)acetato de metilo (160 g, 927 mmol) como un sólido aceitoso. Una parte del intermedio (clorosulfonyl)acetato de metilo (100 g, 579 mmol) se añadió gota a gota como una solución en CH₂Cl₂ (290 ml) a una solución a -15 °C con agitación de *N*-metilanilina (124 g, 1159 mmol) disuelta en CH₂Cl₂ (290 ml). La velocidad de adición se ajustó manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C.

Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante el curso de 2 horas y se añadió HCl 1M (1000 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El aceite resultante se sometió a cristalización con cristal iniciador proporcionando un sólido marrón. La recrystalización a partir de etanol caliente (320 ml) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 7,40 (m, 4H); 7,31 (m, 1H); 4,30 (s, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,26 (s, 3H). LREM (APCI) calculado para C₂₅H₂₁N₄O₃S [M+H]⁺, 244,1; hallado 244,0.



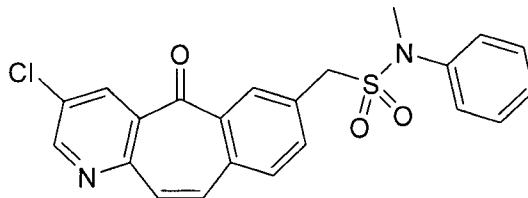
5-2

Etapa 2: (3-cloro-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il){[metil(fenil)amino]sulfonyl}acetato de metilo (Compuesto 5-2).

Se añadió *tert*-butóxido (8,99 g, 94 mmol) en una parte a un matraz de 250 ml que contiene {[metil(fenil)amino]sulfonyl}acetato de metilo (7,59 g, 31,2 mmol) y dioxano (125 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se añadió 7-bromo-3-cloro-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-5-ona (10,00 g, 31,2 mmol) seguido por acetato de paladio(II) (0,350 g, 1,560 mmol) y tetrafluoroborato tri-*t*-butilfosfonio (1,358 g, 4,68 mmol). La suspensión resultante se desgasificó agitando mediante introducción de gas en el líquido con nitrógeno durante 30 min. Después, la mezcla se calentó a 90 °C en un baño precalentado y se dejó agitar durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1N (100 ml), se basificó con carbonato de sodio hidrógeno acuoso saturado (400 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 250 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título como una espuma amarilla. RMN ¹H (600

184

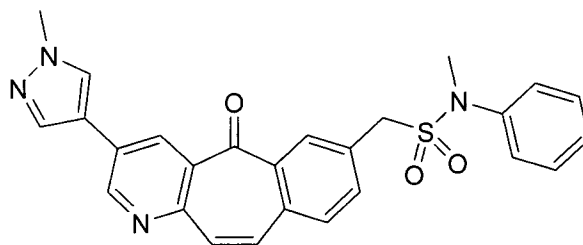
MHz, DMSO- D_6) δ 8,99 (d, 1H); 8,46 (d, 1H); 8,42 (d, 1H); 8,03 (dd, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,22 (m, 2H); 7,17 (m, 2H); 7,11 (m, 1H); 6,10 (s, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,20 (s, 3H). LREM (APCI) calculado para $C_{24}H_{20}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$, 483,1; hallado 483,0.



5-3

Etapas 3: 1-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-N-metil-N-fenilmetilsulfonamida (Compuesto 5-3).

Se añadió terc-butoxido de sodio (47,4 g, 493 mmol) en una parte a un matraz de 1 l que contenía {[metil(fenil)amino]sulfonil}acetato de metilo (40,0 g, 164 mmol) y se disolvió en dioxano (658 ml) a 0°C. Después de 15 minutos, se añadió 7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona (52,7 g, 164 mmol) seguido por acetato de paladio(II) (1,846 g, 8,22 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (7,16 g, 24,66 mmol). La suspensión resultante se desgasificó agitando mediante introducción de gas en el líquido con nitrógeno durante 30 min. Después, la mezcla se calentó a 90°C en un baño precalentado y se dejó agitar durante 1 hora. Después, el matraz de reacción se enfrió a 50°C, NaOH 1M (500 ml) y la solución se agitó durante 1 hora. Después, la solución se diluyó con carbonato de sodio hidrógeno (800 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. RMN 1H (600 MHz, DMSO- D_6) δ 8,99 (d, 1H); 8,47 (m, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,81 (s, 2H); 7,47 (d, 1H); 7,32 (m, 5H); 7,21 (m, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,24 (s, 3H). LREM (APCI) calculado para $C_{22}H_{18}ClN_2O_3S$ $[M+H]^+$, 425,1; hallado 425,0.

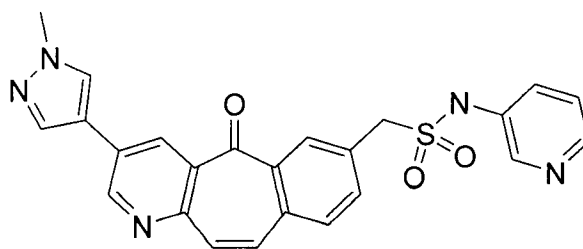


5-4

Etapas 4: N-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-fenilmetanosulfonamida (Compuesto 5-4).

Se combinaron 1-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il)-N-metil-N-fenilmetanosulfonamida (4,4 g, 10,36 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,59 g, 12,43 mmol), fluoruro potásico (1,985 g, 34,2 mmol), tetrafluoroborato de tri-*t*-

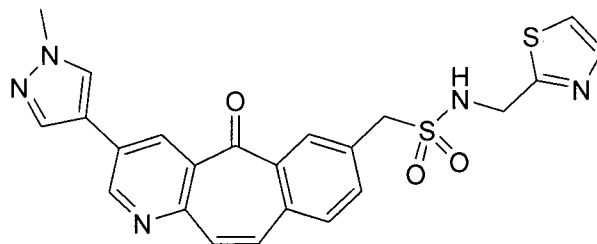
butilfosfonio (0,270 g, 0,932 mmol), y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,379 g, 0,414 mmol) como sólidos y se situaron bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DMF (104 ml), la mezcla se desgasificó, y después la reacción se calentó a 130°C con agitación durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en carbonato de sodio hidrógeno acuoso (saturado, 250 ml) y se extrajo con diclorometano (4 x 250 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió después en dioxano caliente (500 ml). Se añadieron hexanos hasta que se formó un precipitado. Después de permanecer a temperatura ambiente durante toda una noche, el precipitado se recogió proporcionando el compuesto del título como un sólido gris. RMN ^1H NMR (600 MHz, DMSO- D_6) δ 9,22 (d, 1H); 8,53 (d, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,14 (d, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,39 (d, 1H); 7,32 (m, 5H); 7,20 (m, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,23 (s, 3H). LREM (APCI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 409,1; hallado 409,1.



5-5

Step 5: 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-piridin-3-ilmetanosulfonamida (Compuesto 5-5).
Se añadió *N*-metil-2-pirrolidinona (3 ml) a *N*-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-fenilmetanosulfonamida (150 mg, 0,319 mmol) y piridin-3-amina (150 mg, 1,594 mmol) en un vial. El vial se selló y la solución resultante se calentó a 180°C con agitación. Después de 2,25 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en DMSO y agua. La disolución resultante se filtró y purificó mediante fase reversa de HPLC preparativa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,05%, proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- D_6) δ 9,21 (d, 1H); 8,52 (d, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,33 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,25 (m, 1H); 4,77 (s, 2H); 3,89 (s, 3H). LREM (APCI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 458,1; hallado 458,1.

Ejemplo 6



6-1

1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)metanosulfonamida (Compuesto 6-1).

Se añadió *N*-metil-2-pirrolidinona (13,3 ml) a *N*-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-fenilmetanosulfonamida (627 mg, 1,33 mmol) y dicloruro de 2-aminometiltiazol (1004 mg, 6,66 mmol) en un vial. Se añadió trietilamina (1,86 ml, 13,3 mmol) y se selló el vial, la disolución resultante se calentó a 180°C con agitación. Después de 1,5 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en DMSO y agua. La disolución resultante se filtró y purificó mediante fase reversa de HPLC preparativa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,05%, proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 9,22 (d, 1H); 8,54 (d, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,16 (m, 3H); 7,81 (d, 1H); 7,78 (dd, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 4,67 (s, 2H); 4,43 (d, 2H); 3,88 (s, 3H). LREM (APCI) calculado para C₂₄H₁₉N₅O₃S [M+H]⁺, 478,1; hallado 478,0.

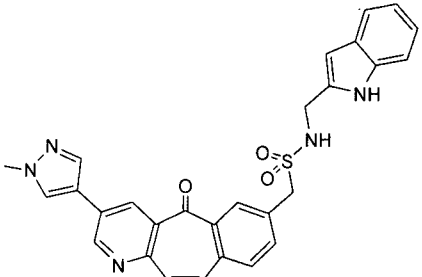
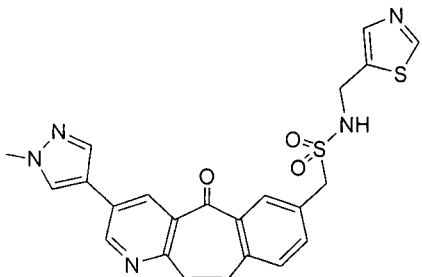
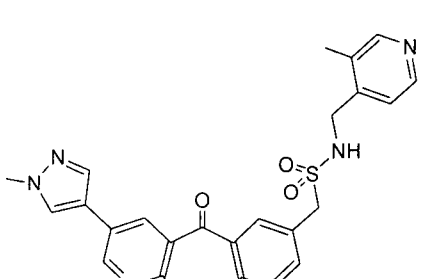
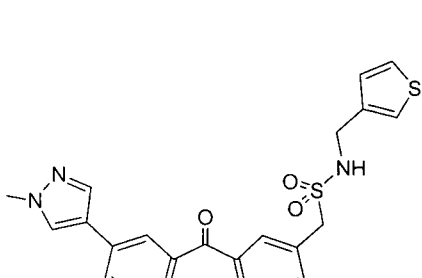
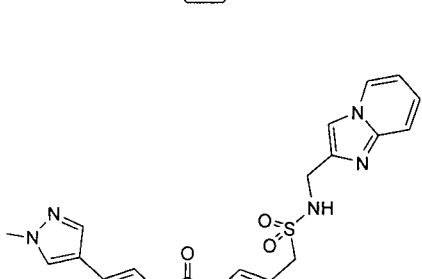
Síntesis de Compuestos en la Tabla 2 (Procedimiento General):

Se prepararon compuestos en tabla 2 en analogía con los procedimientos descritos para la preparación de compuestos 5-6 y 6-1 como sigue: cada compuesto 5-4 (1,0 equivalentes) o compuesto 7-1 (1,0 equivalentes) y se combinó en un vial bien una amina (1,0 a 5,0 equivalentes) o bien una sal de amina (1,0 a 5,0 equivalentes) en un vial con suficiente *N*-metil-2-pirrolidinona generando una disolución 0,1M bien de compuesto 5-4 o bien de compuesto 7-1. Se añadió después trietilamina (razón molar 1:1 a la sal de amina) a reacciones que utilizan sales de amina compuestas de una razón 1:1 de amina a ácido. Se añadió después trietilamina (razón molar 2:1 a la sal de amina) a reacciones que utilizan sales de amina compuestas de una razón 1:2 de amina a ácido. No se añadió ninguna trietilamina cuando se emplearon las bases libres de amina. El vial se selló después y la solución o suspensión resultante se calentó y agitó a 180°C con calentamiento convencional. Después de que se juzgó que la reacción estaba completa mediante análisis de LCMS, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en DMSO y agua. La disolución resultante se filtró y purificó mediante fase reversa de HPLC preparativa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,05%, proporcionando los compuestos del título.

Tabla 2:

Comp. #	Estructura	Nombre	[M+H] + calcul	[M+H] + obser
6-2		N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	487,2	487,1
6-3		N-[(5-metil-isoxazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	476,2	476,1
6-4		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1H-1,2,4-triazol-5-il)metilmetanosulfonamida	462,1	462,1
6-5		N-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	511,2	511,1
6-6		N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	461,1	461,1

188

6-7		N-(1H-indol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	510,2	510,1
6-8		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]-piridin-7-il]-N-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-metanosulfonamida	478,1	478,1
6-9		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]-piridin-7-il]-N-[(3-metilpiridin-4-il)-metil]metanosulfonamida	486,2	486,1
6-10		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]-piridin-7-il]-N-(3-tienilmetil)metanosulfonamida	477,1	477,1
6-11		N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il-metil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	511,2	511,1

189

6-12		N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	489,2	489,1
6-13		N-[(3-metil-isoxazol-5-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	476,1	476,1
6-14		N-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida;	489,2	489,1
6-15		N-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	525,2	525,1
6-16		N-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-	512,2	512,1

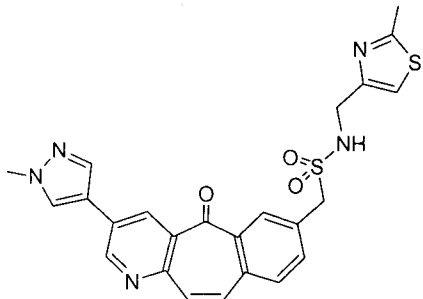
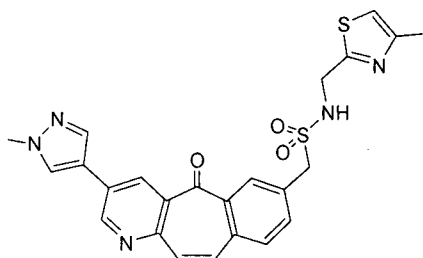
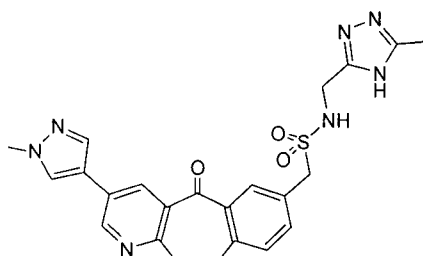
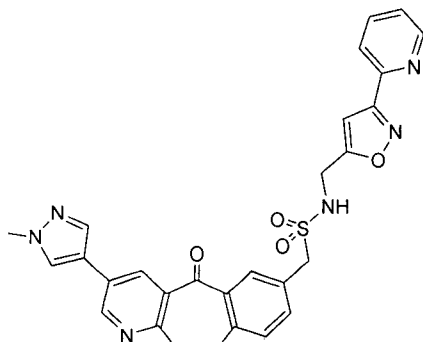
190

metanosulfonamida

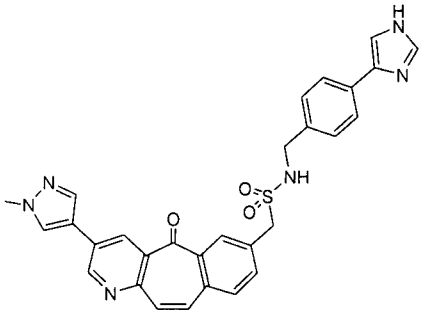
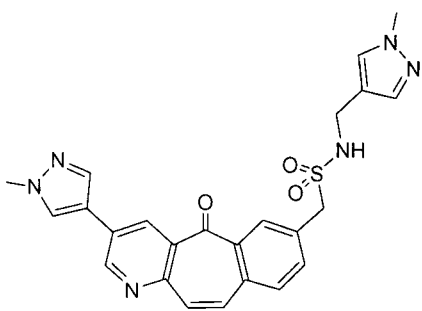
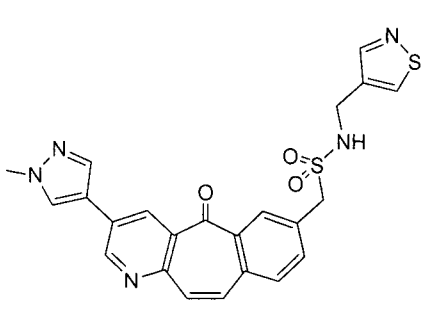
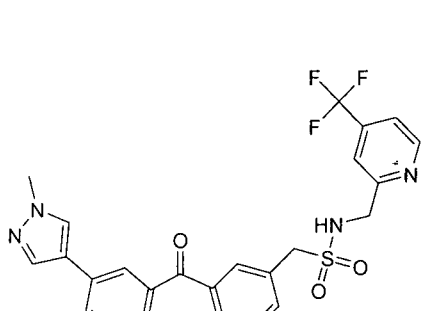
6-17		N-(imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-6-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]-metanosulfonamida	517,1	517,1
6-18		N-[(3-metilimidazo[2,1-b][1,3]-thiazol-6-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]-metanosulfonamida	531,1	531,1
6-19		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]-N-[(3-fenilisoxazol-5-il)metil]metanosulfonamida	538,2	538,1
6-20		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]-N-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-metanosulfonamida	554,1	554,1

pal

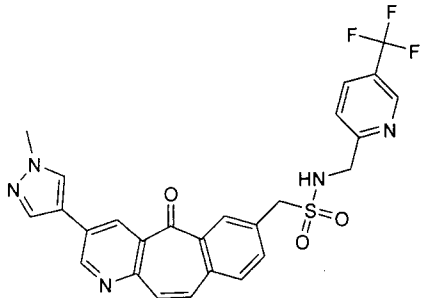
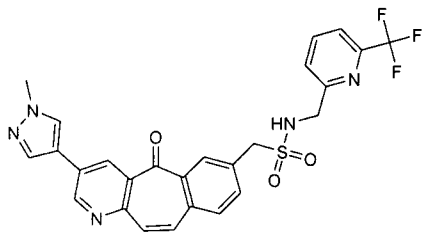
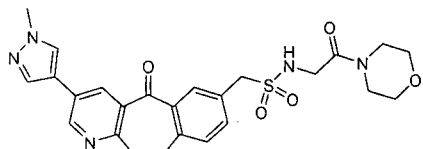
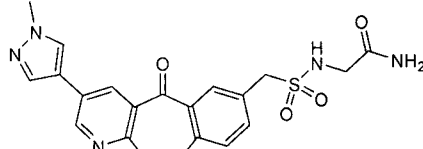
metanosulfonamida

6-21		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]-N-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-metanosulfonamida	492,1	492,1
6-22		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]-N-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-metanosulfonamida	492,1	492,1
6-23		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]-N-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-metanosulfonamida	476,2	476,1
6-24		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-piridin-2-ilisoxazol-5-il)-metil]-metanosulfonamida	539,2	539,2

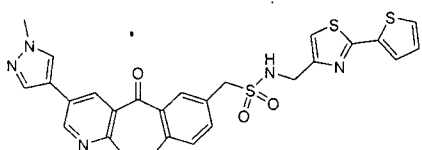
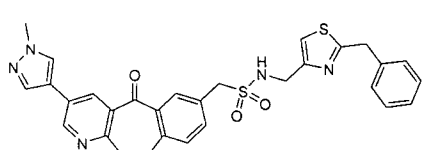
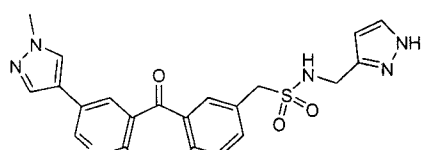
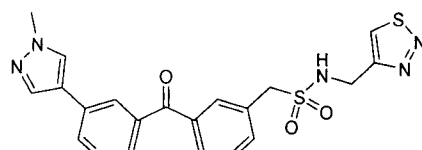
192

6-25		N-[4-(1H-imidazol-4-il)encil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]metanosulfonamida	537,2	537,1
6-26		N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]-metanosulfonamida	475,2	475,1
6-27		N-(isotiazol-4-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]-metanosulfonamida	478,1	478,0
6-28		1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]-N-{[4-(trifluorometil)-piridin-2-il]metil}-metanosulfonamida; aislada como la sal de HCl	540,1	540,1

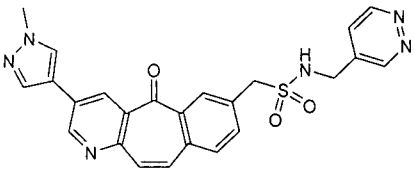
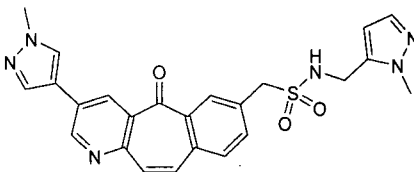
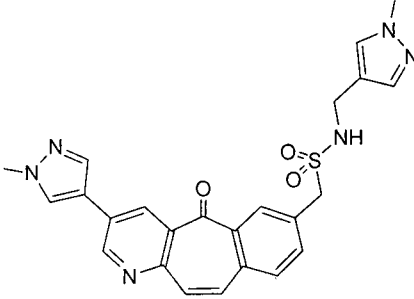
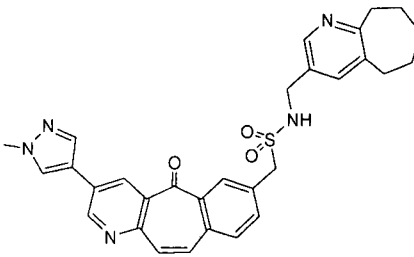
193

6-29		1-[4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]-ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridina-7-il]- <i>N</i> -{[5-(trifluorometil)-piridin-2-il]metil}-metanosulfonamida; aislada como la sal de HCl	540,1	540,1
6-30		1-[4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]-ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridina-7-il]- <i>N</i> -{[5-(trifluorometil)-piridin-2-il]metil}-metanosulfonamida; aislada como la sal de HCl	540,1	540,1
6-31		1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]-ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-7-il]- <i>N</i> -(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)metanosulfonamida <i>N</i> -2~-({[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]-ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridina-7-il]metil}sulfonil)-glicinamida	508,2	508,1
6-32		1-[4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-5 <i>H</i> -benzo[4,5]-ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridina-7-il]- <i>N</i> -{[5-(trifluorometil)-piridin-2-il]metil}-metanosulfonamida; aislada como la sal de HCl	438,1	438,1

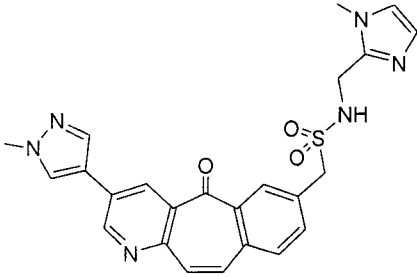
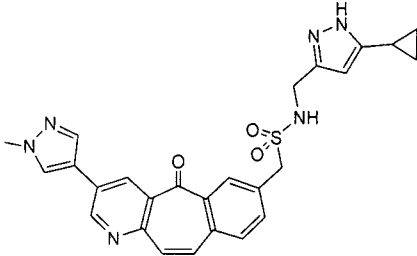
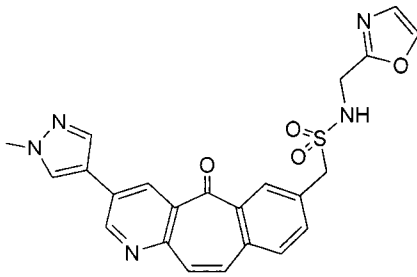
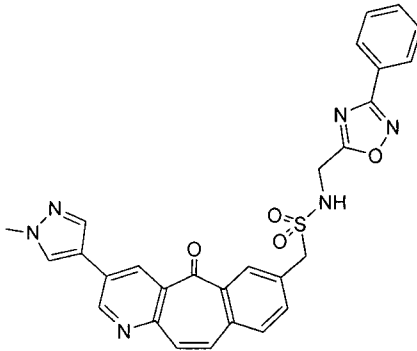
194

6-33		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]-N-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-metanosulfonamida	560,1	560,1
6-34		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]-metanosulfonamida	568,2	568,1
6-35		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)metanosulfonamida	461,1	461,1
6-36		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]-N-(1,2,3-tiadiazol-4-ilmetil)metanosulfonamida	479,1	479,1

195

6-37		1-[3-(1-metil-1H- pirazol-4-il)-5-oxo- 5H- benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N- (piridazin-4- ilmetil)metanosulfona mida	473,1	473,1
6-38		N-[(1-metil-1H- pirazol-5-il)metil]-1- [3-(1-metil-1H- pirazol-4-il)-5-oxo- 5H-benzo[4,5]- ciclohepta[1,2- b]piridin-7-il]- metanosulfonamida	475,2	475,1
6-39		N-[(1-metil-1H- pirazol-4-il)metil]-1- [3-(1-metil-1H- pirazol-4-il)-5-oxo- 5H- benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]- metanosulfonamida	475,2	475,1
6-40		1-[3-(1-metil-1H- pirazol-4-il)-5-oxo- 5H-benzo[4,5]- ciclohepta[1,2-b]- piridin-7-il]-N- (6,7,8,9-tetrahidro- 5H- ciclohepta[b]piridin- 3-ilmetil)- metanosulfonamida	540,2	540,2

196

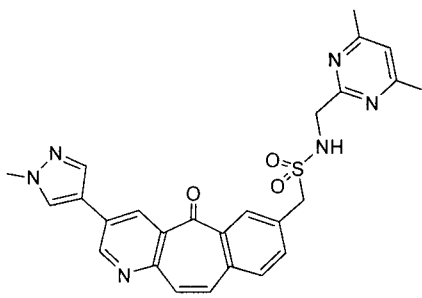
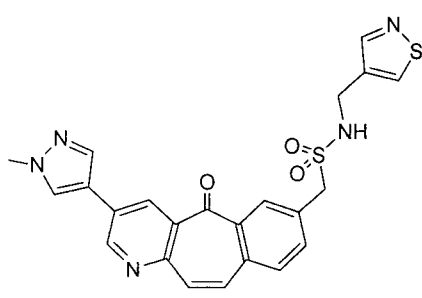
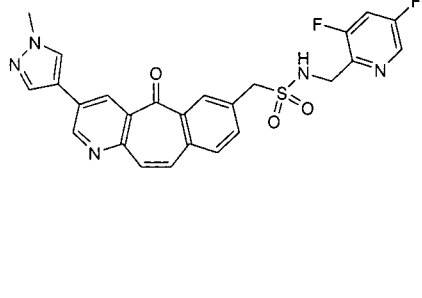
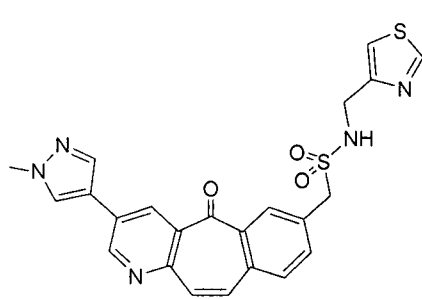
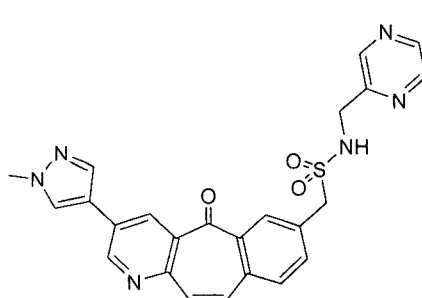
6-41		N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	475,2	475,1
6-42		N-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	501,2	501,1
6-43		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-metanosulfonamida	462,1	462,1
6-44		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-metanosulfonamida	539,2	539,1

107

6-45		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridina-7-il]-N-[(3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-metanosulfonamida	537,2	537,1
6-46		N-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	512,2	512,1
6-47		N-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	489,2	489,1
6-48		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1H-pirazol-5-ilmetil)-metanosulfonamida	461,1	461,1

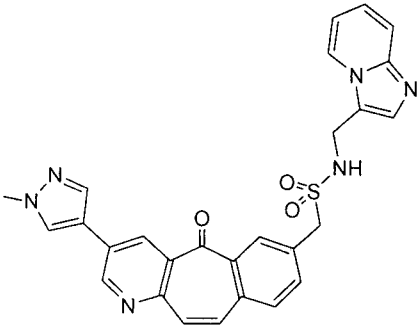
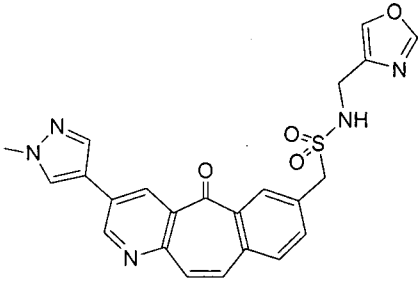
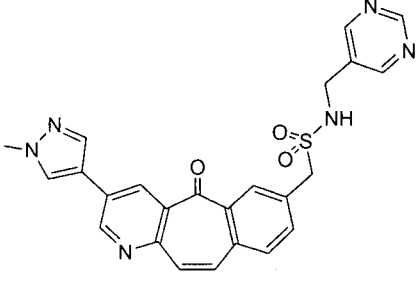
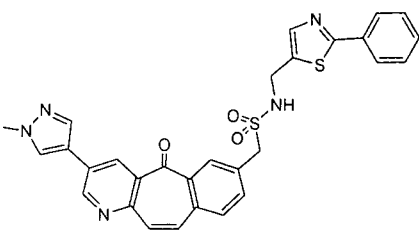
6-49		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]-piridin-7-il]-N-(1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil)metanosulfo- namida	462,1	462,1
6-50		N-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida	477,1	477,1
6-51		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]-piridin-7-il]-N-[(pirimidin-2-il-metil)metanosulfo- namida	473,1	473,1
6-52		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-4-ilmetil)metano- sulfonamida	473,1	473,1

199

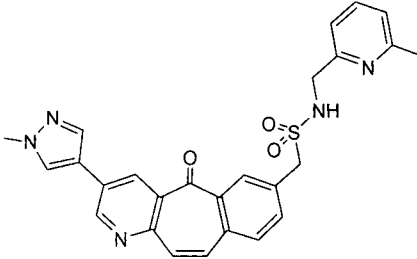
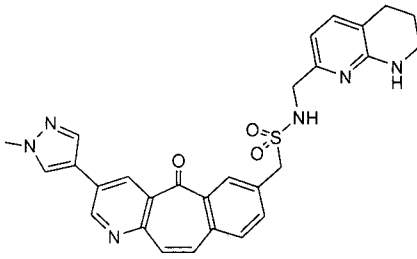
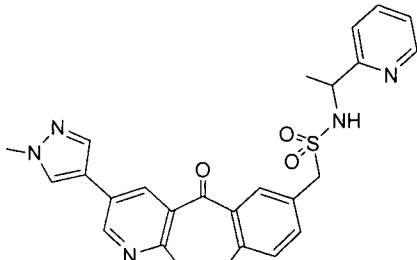
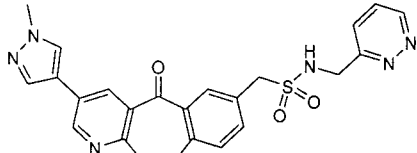
6-53		N-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	501,2	501,1
6-54		N-(isotiazol-4-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	478,1	478,0
6-55		N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	508,1	508,1
6-56		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,3-tiazol-4-ilmetil)metanosulfonamida	478,1	478,0
6-57		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(pirazin-2-ilmetil)-	473,1	473,0

200

metanosulfonamida

6-58		N-(imidazo[1,2-a]- piridin-3-ilmetil)-1- [3-(1-metil-1H- pirazol-4-il)-5-oxo- 5H-benzo[4,5]- ciclohepta[1,2- b]piridin-7-il]- metanosulfonamida	511,2	511,0
6-59		1-[3-(1-metil-1H- pirazol-4-il)-5-oxo- 5H-benzo[4,5]- ciclohepta[1,2-b]- piridin-7-il]-N-(1,3- oxazol-4-ilmetil)- metanosulfonamida	462,1	462,0
6-60		1-[3-(1-metil-1H- pirazol-4-il)-5-oxo- 5H-benzo[4,5]- ciclohepta[1,2-b]- piridin-7-il]-N- (piridin-5- ilmetil)metanosulfo- namida	473,1	473,0
6-61		1-[3-(1-metil-1H- pirazol-4-il)-5-oxo- 5H-benzo[4,5]- ciclohepta[1,2- b]piridin-7-il]-N-[(2- fenil-1,3-tiazol-5- il)metil]metanosulfo- namida	554,1	554,0

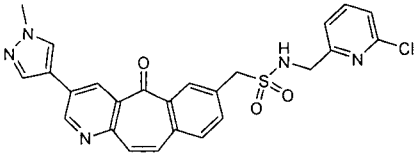
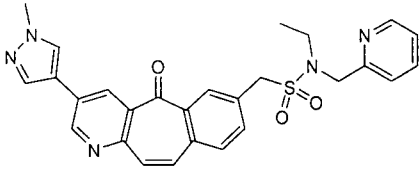
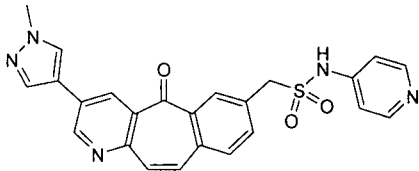
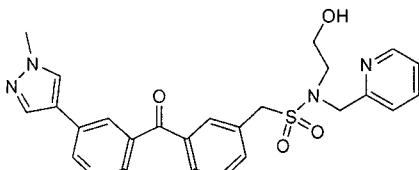
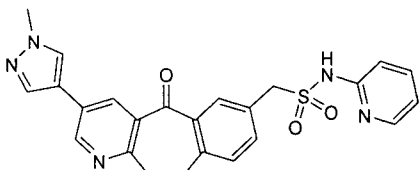
201

6-62		1-[3-(1-metil-1H- pirazol-4-il)-5-oxo- 5H- benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N- [(6-metilpiridin-2- il)metil]metanosulfo- namida	486,2	486,1
6-63		1-[3-(1-metil-1H- pirazol-4-il)-5-oxo- 5H-benzo[4,5]- ciclohepta[1,2- b]piridin-7-il]-N- (5,6,7,8-tetrahidro- 1,8-naftiridin-2- ilmetil)metanosulfo- namida	527,2	527,0
6-64		1-[3-(1-metil-1H- pirazol-4-il)-5-oxo- 5H-benzo[4,5]- ciclohepta[1,2- b]piridin-7-il]-N-(1- piridin-2-iletil)- metanosulfonamida	486,2	486,0
6-65		1-[3-(1-metil-1H- pirazol-4-il)-5-oxo- 5H-benzo[4,5]- ciclohepta[1,2-b]- piridin-7-il]-N- [(piridazin-3-il- metil)metanosulfo- namida	473,1	473,1

702

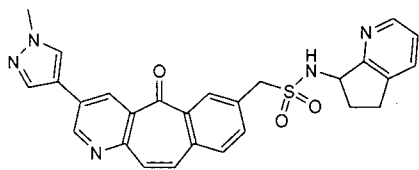
6-66		N-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	490,1	490,1
6-67		N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	490,1	490,1
		N-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	490,1	490,1
6-68		N-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	550,1	550,0
6-69		N-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	506,1	506,1

203

6-70		N-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-metanosulfonamida	506,1	506,1
6-71		N-etil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)-metanosulfonamida	500,2	500,1
6-72		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-piridin-4-ilmetano-sulfonamida; aislada como la sal de TFA	458,1	458,1
6-73		N-(2-hidroxietil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)-metanosulfonamida	516,2	516,1
6-74		1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-piridin-2-ilmetano-sulfonamida	458,1	458,1

209

6-75

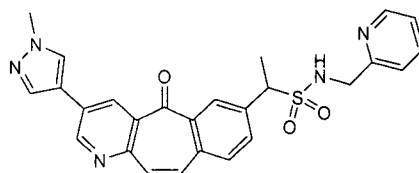


N-(6,7-dihidro-5H-
ciclopenta[b]piridin-
7-il)-1-[3-(1-metil-
1H-pirazol-4-il)-5-
oxo-5H-benzo[4,5]-
ciclohepta[1,2-
b]piridin-7-il]-
metanosulfonamida

498,2

498,1

6-76

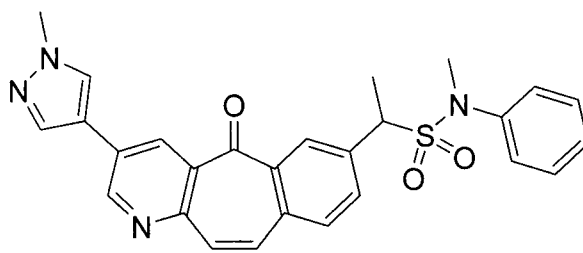


1-[3-(1-metil-1H-
pirazol-4-il)-5-oxo-
5H-benzo[4,5]-
ciclohepta[1,2-
b]piridin-7-il]-N-
(piridin-2-ilmetil)-
etanosulfonamida

486,2

486,0

Ejemplo 7



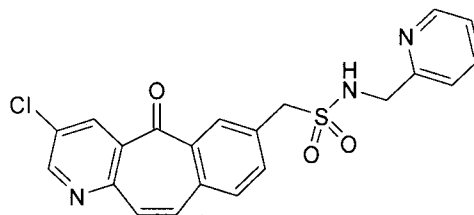
7-1

5 N-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-feniletanosulfonamida (Compuesto 7-1).

- Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1063 μ l, 1,063 mmol, 1 M en THF) a una solución de N-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-fenilmetanosulfonamida (250 mg, 0,531 mmol) en THF (5,3 ml) a -78°C . Después de agitar durante 30 minutos a -78°C , la solución se calentó a temperatura ambiente y después se enfrió a -78°C antes de
- 10 añadir una solución de yoduro de metilo (100 μ l, 1,594 mmol) en THF (3,75 ml) gota a gota. Después de 2 horas, la reacción se calentó a temperatura ambiente, se acidificó con cloruro de amonio acuoso (saturado) y agua (75 ml), después se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró
- 15 bajo presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo. LREM (APCI) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 485,2; hallado 485,1.

Ejemplo 8

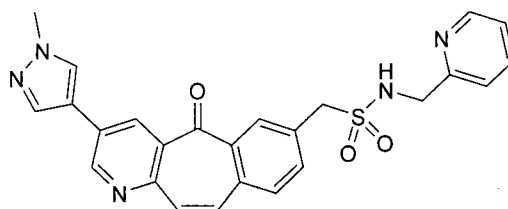
1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida (Compuesto 8-2).



8-1

- 5 Etapla 1: 1-(3-cloro-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida (Compuesto 8-1).

Se añadió 2-aminometilpiridina (55,9 ml, 546 mmol) a una solución de 1-(3-cloro-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il)-*N*-metil-*N*-fenilmetanosulfonamida (51,6 g, 121 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (1214 ml) a temperatura ambiente. La solución se calentó después a 130-135°C durante 2 horas en un baño de aceite precalentado. La solución se enfrió después a temperatura ambiente y se vertió en carbonato de sodio hidrógeno acuoso (saturado, 3,0 l) y 500 ml de agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*D*₆) δ 8,99 (d, 1H); 8,47 (d, 1H); 8,46 (m, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,81 (m, 3H); 7,76 (m, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,25 (m, 1H); 4,63 (s, 2H); 4,22 (d, 2H). LREM (APCI) calculado para C₂₁H₁₇ClN₃O₃S [M+H]⁺, 426,1; hallado 426,0.



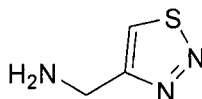
8-2

- 20 Etapla 2: 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida (Compuesto 8-2).

Se situaron 1-(3-cloro-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida (31,0 g, 72,8 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H* pirazol (22,72 g, 109 mmol), fluoruro potásico (13,96 g, 240 mmol), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (2,112 g, 7,28 mmol), y Pd₂(dba)₃ (3,33 g, 3,64 mmol) en un matraz bajo una atmósfera de argón. Se añadió DMF (364 ml) y se hizo burbujear argón a través de la solución durante varios minutos. La solución se calentó después a 130°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente, se añadió carbonato de sodio hidrógeno (saturado, 2000 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 x 500 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄ anhidro), se filtraron y

se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (C-18) , eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,05%, proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 9,21 (d, 1H); 8,53 (d, 1H); 8,47 (m, 1H); 8,46 (m, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,78 (m, 4H); 7,39 (m, 2H); 7,32 (d, 1H); 7,24 (m, 1H); 4,63 (s, 2H); 4,22 (d, 1H); 3,88 (s, 3H). LREM (APCI) calculado para C₂₅H₂₁N₅O₃S [M+H]⁺, 472,1; hallado 472,1.

Ejemplo 9



9-1

Etapa 1: 1-(2,4-dimetoxifenil)-N-(1,2,3-tiadiazol-4-ilmetil)metanamina.

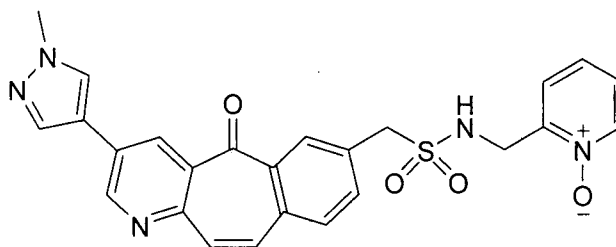
A una disolución de 1,2,3-tiadiazol-4-carboxaldehído (750 mg, 6,57 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (1086 µl, 7,23 mmol) en 1,2-dicloroetano (13,1 ml) a 0°C se añadieron filtros moleculares (pulverización, 4A) (2,50 g, 6,57 mmol) seguidos por triacetoxiborohidruro de sodio (1950 mg, 9,20 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante toda una noche. Después, la suspensión resultante se vertió en diclorometano (75 ml) y carbonato de sodio hidrógeno acuoso (saturado, 75 ml). Las fases se mezclaron y después se filtraron a través de celite. La fase acuosa se extrajo después con diclorometano (3 x 50 ml) y los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ acuoso, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos + gradiente de trietilamina al 1%) proporcionando el compuesto del título como un líquido amarillo pálido. LREM (APCI) calculado para C₁₂H₁₆N₃O₂S [M+H]⁺, 266,1; hallado 266,1.

Etapa 2: 1-(1,2,3-tiadiazol-4-il)metanamina (Compuesto 9-1).

Se añadió ácido trifluoroacético (2,91 ml) a una disolución de 1-(2,4-dimetoxifenil)-N-(1,2,3-tiadiazol-4-ilmetil)metanamina (0,483 g, 1,820 mmol) en diclorometano (4,37 ml) a 0°C. Después de 1 hora, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 3 horas adicionales. Después, la reacción se calentó a 60-70°C en un tubo sellado durante 96 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se llevó en diclorometano (20 ml) y se hizo pasar a través de una serie de siete columnas StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP SPE (0,9 mmol de HCO₃/tubo), aclarando con metanol. Los filtrados se combinaron y concentraron bajo presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 9,21 (d, 1H); 8,53 (d, 1H); 8,47 (m, 1H); 8,46 (m, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,78 (m, 4H); 7,39 (m, 2H); 7,32 (d, 1H); 7,24 (m, 1H); 4,63 (s, 2H); 4,22 (d, 1H); 3,88 (s, 3H). LREM (APCI) calculado para C₃H₆N₃S [M+H]⁺, 116,0; hallado 116,1.

Ejemplo 10

202



1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(1-oxidopiridin-2-il)metil]metanosulfonamida (Compuesto 10-1)

5

Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (26,1 mg, 0,106 mmol) a una solución de 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida (50 mg, 0,106 mmol) en diclorometano (1,06 ml) a 0°C. Después de 15 minutos, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 6 horas.

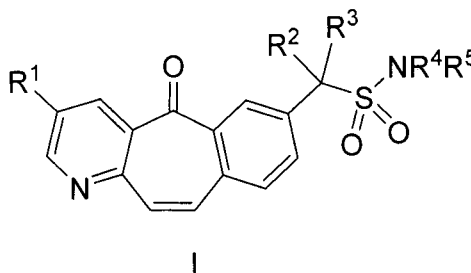
- 10 Después, se añadió carbonato de sodio hidrógeno acuoso (saturado, 50 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato de sodio hidrógeno acuoso (saturado, 2 x 75 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,05%, proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo. RMN
- 15 ¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ 9,21 (d, 1 H); 8,53 (d, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,17 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,80 (m, 3H); 7,46 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,34 (m, 3H); 4,71 (s, 2H); 4,27 (d, 2H); 3,88 (s, 3H). LREM (APCI) calculado para C₂₅H₂₁N₅O₄S [M+H]⁺, 488,1; hallado 488,1.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en la que

a es independientemente 0 ó 1;

10 b es independientemente 0 ó 1;

m es independientemente 0, 1, ó 2;

R^1 está seleccionada de hidrógeno, OH, -O-alquilo C₁-6, -O-arilo, -O-heterociclilo, SH, -S-alquilo C₁-6, -S-arilo, -S-heterociclilo, arilo, heterociclilo y NR⁸R⁹; dicho grupo alquilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionados de R⁶;

R^2 y R^3 están independientemente seleccionados de: hidrógeno, halo, (C=O)_aO_balquilo C₁-C₁₀, (C=O)_aO_barilo, heterociclilo (C=O)_aO_b, O_bperfluoroalquilo C₁-C₆, o cicloalquilo (C=O)_aO_bC₃-C₈, dichos alquilo, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R⁷;

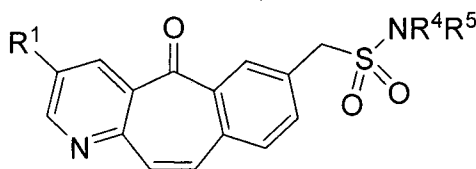
R^4 y R^5 están independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁-6, alqueno C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, arilo, heterociclilo, OH, -O-alquilo C₁-6, perfluoroalquilo (C₁-C₃), cada alquilo, alqueno, alquinilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R⁶;

R⁶ es independientemente: (C=O)_aO_balquilo C₁-C₁₀, arilo (C=O)_aO_b, alqueno C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, heterociclilo (C=O)_aO_b, CO₂H, halo, CN, OH, O_bperfluoroalquilo C₁-C₆, O_a(C=O)_bNR⁸R⁹, S(O)_mR^a, S(O)₂NR⁸R⁹, OS(=O)R^a, oxo, CHO, (N=O)R⁸R⁹, o (C=O)_aO_bcicloalquilo C₃-C₈, dichos alquilo, arilo, alqueno, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R⁷;

209

- R^7 está independientemente seleccionado de: $(C=O)_aO_b$ alquilo (C_1-C_{10}), O_b perfluoroalquilo (C_1-C_3), oxo, OH, halo, CN, alqueno (C_2-C_{10}), alquino (C_2-C_{10}), $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo (C_3-C_6), $(C=O)_aO_b$ alquilenio (C_0-C_6)-arilo, $(C=O)_aO_b$ alquilenio (C_0-C_6)-heterociclilo, $(C=O)_aO_b$ alquilenio (C_0-C_6)- $N(R^b)_2$, $C(O)R^a$, alquilenio (C_0-C_6)- CO_2R^a , $C(O)H$, alquilenio (C_0-C_6)- CO_2H , $C(O)N(R^b)_2$, $S(O)_mR^a$, y $S(O)_2NR^8R^9$; dicho alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^b , OH, alcoxi (C_1-C_6), halógeno, CO_2H , CN, $O(C=O)$ alquilo C_1-C_6 , oxo, y $N(R^b)_2$;
- R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de: H, $(C=O)O_b$ alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)O_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , $(C=O)O_b$ arilo, $(C=O)O_b$ heterociclilo, alquilo C_1-C_{10} , arilo, alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , SO_2R^a , y $(C=O)NR^b_2$, dicho alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alqueno, y alquino está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^6 , o
- R^8 y R^9 se pueden tomar conjuntamente con el nitrógeno al cual se han anclado para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo y que contienen opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, dicho heterociclo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^7 ;
- R^a está independientemente seleccionado de: alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, -alquilenio (C_1-C_6)arilo, heterociclilo y -alquilenio (C_1-C_6)heterociclilo; y
- R^b está independientemente seleccionado de: H, alquilo (C_1-C_6), arilo, -alquilenio (C_1-C_6)arilo, heterociclilo, -alquilenio (C_1-C_6)heterociclilo, cicloalquilo (C_3-C_6), $(C=O)O$ alquilo C_1-C_6 , $(C=O)$ alquilo C_1-C_6 o $S(O)_2R^a$.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en la que a es independientemente 0 ó 1;

210

b es independientemente 0 ó 1;
m es independientemente 0, 1, ó 2;

5 R^1 está seleccionada de hidrógeno, OH, -O-alquilo C_1-6 , -O-arilo, -O-heterociclilo, SH, -S-alquilo C_1-6 , -S-arilo, -S-heterociclilo, arilo, heterociclilo y NR^8R^9 ; dicho grupo alquilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionados de R^6 ;

10 R^4 y R^5 están independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_1-6 , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , arilo, heterociclilo, OH, -O-alquilo C_1-6 , perfluoroalquilo (C_1-C_3), cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R^6 ;

15 R^6 es independientemente: $(C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , arilo $(C=O)_aO_b$, alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , heterociclilo $(C=O)_aO_b$, CO_2H , halo, CN, OH, O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, $S(O)_mR^a$, $S(O)_2NR^8R^9$, $OS(=O)R^a$, oxo, CHO, $(N=O)R^8R^9$, o $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , dichos alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^7 ;

20 R^7 está independientemente seleccionado de: $(C=O)_aO_b$ alquilo (C_1-C_{10}), O_b perfluoroalquilo (C_1-C_3), oxo, OH, halo, CN, alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo (C_3-C_6), $(C=O)_aO_b$ alquilenilo (C_0-C_6)-arilo, $(C=O)_aO_b$ alquilenilo (C_0-C_6)-heterociclilo, $(C=O)_aO_b$ alquilenilo (C_0-C_6)- $N(R^b)_2$, $C(O)R^a$, alquilenilo (C_0-C_6)- CO_2R^a , $C(O)H$, alquilenilo (C_0-C_6)- CO_2H , $C(O)N(R^b)_2$, $S(O)_mR^a$, y $S(O)_2NR^8R^9$; dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, y heterociclilo están
25 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^b , OH, alcoxi (C_1-C_6), halógeno, CO_2H , CN, $O(C=O)$ alquilo C_1-C_6 , oxo, y $N(R^b)_2$;

30 R^8 y R^9 están independientemente seleccionados de: H, $(C=O)O_b$ alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)O_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , $(C=O)O_b$ arilo, $(C=O)O_b$ heterociclilo, alquilo C_1-C_{10} , arilo, alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , SO_2R^a , y $(C=O)NR^b_2$, dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquenilo, y alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^6 , o

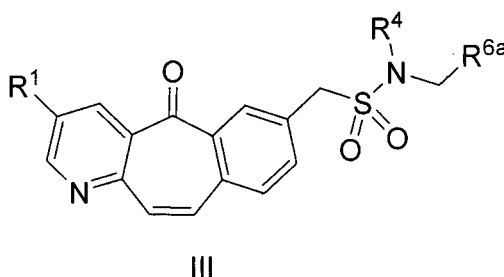
35 R^8 y R^9 se pueden tomar conjuntamente con el nitrógeno al cual se han anclado para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo y que contienen opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, dicho heterociclo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^7 ;

211

R^a está independientemente seleccionado de: alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, -alqueno (C_1-C_6)arilo, heterociclilo y -alqueno (C_1-C_6)heterociclilo; y

R^b está independientemente seleccionado de: H, alquilo (C_1-C_6), arilo, -alqueno (C_1-C_6)arilo, heterociclilo, -alqueno (C_1-C_6)heterociclilo, cicloalquilo (C_3-C_6), $(C=O)O$ alquilo C_1-C_6 , $(C=O)$ alquilo C_1-C_6 o $S(O)_2R^a$.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de la fórmula III:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en la que
 a es independientemente 0 ó 1;
 b es independientemente 0 ó 1;
 m es independientemente 0, 1, ó 2;

15 R^1 se selecciona de OH, -O-alquilo C_1-6 , -O-arilo, -O-heterociclilo, arilo, heterociclilo y NR^8R^9 ; dicho grupo alquilo, arilo y heterocíclico opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R^6 ;

20 R^4 está independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo C_1-6 , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , arilo, heterociclilo, OH, -O-alquilo C_1-6 , perfluoroalquilo (C_1-C_3), cada alquilo, alqueno, alquino, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de R^6 ;

25 R^6 es independientemente: $(C=O)_aO_b$ alquilo C_1-C_{10} , arilo $(C=O)_aO_b$, alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , heterociclilo $(C=O)_aO_b$, CO_2H , halo, CN, OH, O_b perfluoroalquilo C_1-C_6 , $O_a(C=O)_bNR^8R^9$, $S(O)_mR^a$, $S(O)_2NR^8R^9$, $OS(=O)R^a$, oxo, CHO, $(N=O)R^8R^9$, o $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , dichos alquilo, arilo, alqueno, alquino, heterociclilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^7 ;

30 R^{6a} está seleccionado de: alquilo C_1-C_{10} , arilo, alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , perfluoroalquilo C_1-C_6 , $(C=O)_bNR^8R^9$, $S(O)_mR^a$ o $S(O)_2NR^8R^9$, dichos alquilo,

7/2

arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^7 ;

- 5 R^7 está independientemente seleccionado de: $(C=O)_aO_b$ alquilo (C_1-C_{10}), O_b perfluoroalquilo (C_1-C_3), oxo, OH, halo, CN, alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), $(C=O)_aO_b$ cicloalquilo (C_3-C_6), $(C=O)_aO_b$ alquilenilo (C_0-C_6)-arilo, $(C=O)_aO_b$ alquilenilo (C_0-C_6)-heterociclilo, $(C=O)_aO_b$ alquilenilo (C_0-C_6)- $N(R^b)_2$, $C(O)R^a$, alquilenilo (C_0-C_6)- CO_2R^a , $C(O)H$, alquilenilo (C_0-C_6)- CO_2H , $C(O)N(R^b)_2$, $S(O)_mR^a$, y $S(O)_2NR^8R^9$; dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^b , OH, alcoxi (C_1-C_6),
- 10 halógeno, CO_2H , CN, $O(C=O)$ alquilo C_1-C_6 , oxo, y $N(R^b)_2$;

- 15 R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de: H, $(C=O)O_b$ alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)O_b$ cicloalquilo C_3-C_8 , $(C=O)O_b$ arilo, $(C=O)O_b$ heterociclilo, alquilo C_1-C_{10} , arilo, alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , SO_2R^a , y $(C=O)NR^b_2$, dicho alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquenilo, y alquinilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^6 , o

- 20 R^8 y R^9 se pueden tomar conjuntamente con el nitrógeno al cual se han anclado para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo y que contienen opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, dicho heterociclo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R^7 ;

- 25 R^a está independientemente seleccionado de: alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, -alquilenilo (C_1-C_6)arilo, heterociclilo y -alquilenilo (C_1-C_6)heterociclilo; y

- R^b está independientemente seleccionado de: H, alquilo (C_1-C_6), arilo, -alquilenilo (C_1-C_6)arilo, heterociclilo, -alquilenilo (C_1-C_6)heterociclilo, cicloalquilo (C_3-C_6), $(C=O)O$ alquilo C_1-C_6 , $(C=O)$ alquilo C_1-C_6 o $S(O)_2R^a$.

- 30 4. Un compuesto seleccionado de:

- N,N*-dimetil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 35 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]-*N*-fenilmetanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N*-metil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-7-il]metanosulfonamida;

213

- N-bencil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 5 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1-feniletil)metanosulfonamida;
- N-(4-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-(3-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 10 N-(2-metilbencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-(3-metoxibencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 15 N-(4-metoxibencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-(4-fluorobencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-(3,4-difluorobencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 20 N-(2,4-difluorobencil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(2-feniletil)metanosulfonamida;
- 25 N-(ciclohexilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-isobutil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-(3-metilbutil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 30 N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-(3-furilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 35 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-propilmetanosulfonamida;
- N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;

714

- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-3-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-metilpiridin-2-il)metil]metanosulfonamida;
- 5 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1,1-difluoro-*N,N*-dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 10 1-fluoro-*N,N*-dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N*-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-fenilmetanosulfonamida;
- 15 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-piridin-3-ilmetanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-(1,3-tiazol-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- N*-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 20 *N*-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-(1H-1,2,4-triazol-5-ilmetil)metanosulfonamida;
- 25 *N*-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N*-(1H-indol-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 30 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-(1,3-tiazol-5-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-[(3-metilpiridin-4-il)metil]metanosulfonamida;
- 35 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-*N*-(3-tienilmetil)metanosulfonamida;
- N*-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;

215

- N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 5 N-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 10 N-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(3-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 15 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-fenilisoxazol-5-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]metanosulfonamida;
- 20 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]metanosulfonamida;
- 25 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-piridin-2-ilisoxazol-5-il)metil]metanosulfonamida;
- N-[4-(1H-imidazol-4-il)bencil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 30 N-(isotiazol-4-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-metanosulfonamida;
- 35 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-metanosulfonamida;

7/6

- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)metanosulfonamida;
- N~2~-({ [3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metil } sulfonil) glicinamida;
- 5 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-{ [2-(2-tienil)-1,3-tiazol-4-il]metil } metanosulfonamida;
- N-[(2-bencil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)metanosulfonamida;
- 10 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,2,3-tiadiazol-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridazin-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 15 N-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-ilmetil)metanosulfonamida;
- 20 N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 25 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,3-oxazol-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]metanosulfonamida;
- 30 N-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 35 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1H-pirazol-5-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil)metanosulfonamida;

227

- N-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 5 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(pirimidin-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- N-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-(isotiazol-4-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 10 N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,3-tiazol-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 15 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(pirazin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- N-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1,3-oxazol-4-ilmetil)metanosulfonamida;
- 20 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(pirimidin-5-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]metanosulfonamida;
- 25 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(6-metilpiridin-2-il)metil]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(1-piridin-2-iletil)metanosulfonamida;
- 30 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridazin-3-ilmetil)metanosulfonamida;
- N-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 35 N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;

- N-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 5 N-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- N-etil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-piridin-4-ilmetanosulfonamida;
- 10 N-(2-hidroxietil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-piridin-2-ilmetanosulfonamida;
- 15 N-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- N-metil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-feniletanosulfonamida;
- 20 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida;
- 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(piridin-2-ilmetil)metanosulfonamida; y
- 25 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-[(1-oxidopiridin-2-il)metil]metanosulfonamida

o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de los mismos.

- 30 5. Una composición farmacéutica que se compone de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un transportador farmacéuticamente aceptable.

6. Un procedimiento de tratar o prevenir cáncer en un mamífero en necesidad de tal tratamiento que consta de administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
- 35

29

7. Un procedimiento de tratar cáncer o prevenir cáncer de acuerdo con la reivindicación 6 en la que el cáncer se selecciona de cánceres de cerebro, tracto genitourinario, sistema linfático, estómago, laringe y pulmón.

5 8. Un procedimiento de tratar o prevenir cáncer de acuerdo con la reivindicación 6 en el que el cáncer se selecciona de linfoma histiocítico, adenocarcinoma pulmonar, cánceres de pulmón de células pequeñas, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer de colon, mieloma múltiple, glioblastomas y carcinoma de mama.

10 9. Un procedimiento de usar el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento útil en tratar o prevenir cáncer en un mamífero en necesidad de tal tratamiento.

15 10. Un procedimiento de usar el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento útil en inhibir la tirosina quinasa receptora MET en un mamífero en necesidad de tal tratamiento.

20 11. Un procedimiento de usar el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento útil en prevenir o modular metástasis de cáncer en un mamífero en necesidad de tal tratamiento.

25 12. El procedimiento de usar el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el cáncer se selecciona de cáncer ovárico, carcinoma hepatocelular de la infancia, carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello metastásicos, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer nasofaríngeo, cáncer pancreático, glioblastoma y sarcomas.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a derivados de 5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina, que son útiles para tratar enfermedades proliferativas celulares, para tratar trastornos asociados con actividad MET, y para inhibir la tirosina quinasa de receptor MET. La invención se refiere también a composiciones las cuales comprenden estos compuestos, y procedimientos de usarlos para tratar cáncer en mamíferos.

10

221

SEQUENCE LISTING

<110> Merck & Co., Inc.
Dinsmore, Christopher J.
Katcher, Matthew H.
Northrup, Alan B.

<120> TYROSINE KINASE INHIBITORS

<130> PCT 22234

<160> 1

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Completely Synthetic Amino Acid Sequence

<221> AMIDATION

<222> (15)...(15)

<400> 1

Glu	Gln	Glu	Asp	Glu	Pro	Glu	Gly	Asp	Tyr	Phe	Glu	Trp	Ieu	Glu
1				5					10				15	

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 January 2008 (17.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/008310 A2

(51) International Patent Classification: **Not classified**

(21) International Application Number:
PCT/US2007/015675

(22) International Filing Date: 6 July 2007 (06.07.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/819,764 10 July 2006 (10.07.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK & CO., INC.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DINSMORE, Christopher, J.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **KATCHER, Matthew, H.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **NORTHRUP, Alan, B.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: **MERCK & CO., INC.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report
- with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TYROSINE KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention relates to 5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridine derivatives, that are useful for treating cellular proliferative diseases, for treating disorders associated with MET activity, and for inhibiting the receptor tyrosine kinase MET. The invention also related to compositions which comprise these compounds, and methods of using them to treat cancer in mammals.



WO 2008/008310 A2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/015675

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D221/16 C07D401/04 C07D401/14 C07D409/14 C07D413/14
C07D417/14 C07D471/04 C07D487/04 C07D513/04 A61K31/435
A61P35/00

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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document; with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/002254 A (MERCK & CO INC [US]; DINSMORE CHRISTOPHER J [US]; ORTEGA GABARDA ANA E) 4 January 2007 (2007-01-04) Claims 1-12; Formula (I); examples 48, compound 318; example 50, compound 321 -----	1-12
P, X	WO 2007/002258 A (MERCK & CO INC [US]; DINSMORE CHRISTOPHER J [US]; JEWELL JAMES P [US];) 4 January 2007 (2007-01-04) Claims 1-10; Formula (I); examples -----	1-12
A	WO 2006/014420 A (ANGION BIOMEDICA CORP [US]; ZEMBOWER DAVID E [US]; SING JASBIR [US]; M) 9 February 2006 (2006-02-09) Claims 1-108; Formula (I); p. 59 penultimate compound; p. 98; p. 125 second compound ----- -/-	1-12

☒ 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

13 March 2008

Date of mailing of the international search report

26/03/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kirsch, Cécile

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/015675

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/097641 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; GARCIA-ECHEVERRIA CARLOS) 27 November 2003 (2003-11-27) Claims 1-15; Formula (I); synthesis examples; example 143 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/015675

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 6-8 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a):

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

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/015675

76

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007002254	A	04-01-2007	AU 2006262172 A1	04-01-2007
			CA 2611530 A1	04-01-2007
			EP 1896421 A2	12-03-2008
WO 2007002258	A	04-01-2007	AR 057377 A1	28-11-2007
			EP 1896422 A2	12-03-2008
WO 2006014420	A	09-02-2006	AU 2005269974 A1	09-02-2006
			CA 2573103 A1	09-02-2006
			CN 101031551 A	05-09-2007
			EP 1768964 A1	04-04-2007
			US 2006025406 A1	02-02-2006
WO 03097641	A	27-11-2003	AU 2003240680 A1	02-12-2003
			BR 0311221 A	01-03-2005
			CA 2485012 A1	27-11-2003
			CN 1655788 A	17-08-2005
			EP 1509521 A2	02-03-2005
			JP 2005534636 T	17-11-2005
			US 2005245562 A1	03-11-2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000744-00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:03:37

Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 226

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Sandra Rodríguez
Firma Responsable

Fecha ENERO 6-21

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Commutador: 3 82 08 40

Fax: 350 5220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co